

**Die α -Aminoalkylierung von Isonitrilen
in Gegenwart nucleophiler Agenzien**

Cornelius Steinbrückner

=

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555614_0001

Die α -Aminoalkylierung von Isonitrilen
in Gegenwart nucleophiler Agenzien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

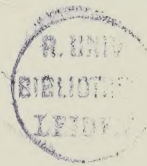
von

Cornelius Steinbrückner

aus

München

1961



Berichterstatter: 1. Priv.-Doz. Dr. Ivar Ugi
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 1961

Druck: Steinbauer u. Rau, München 2

Meinem Vater

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität München in der Zeit vom Juli 1958 bis März 1961 durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Priv.-Doz. Ivar Ugi

danke ich herzlichst für wertvolle Anregungen und die mir jederzeit erwiesene freundliche Unterstützung.

In gleicher Weise möchte ich Herrn Prof. Dr. R. Huisgen für wohlwollende Förderung danken.

<u>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u>	1
---	---

THEORETISCHER TEIL

A. Darstellung von α -Amino-carbonsäure-amiden und ihrer Thio- und Selenoderivate	5
B. Darstellung von 1,5-disubstituierten Tetrazolen	7
C. Cyanat und Rhodanid als nucleophile Agens	11
D. Carbonsäure Salze als nucleophile Agenzien; Darstellung von α -Acyl-amino-carbonsäureamiden, Diacyl-imiden, Urethanen, Peptiden und β -Lactamen	13
1. Der Reaktionsmechanismus	13
2. Einfache α -Acylamino-carbonsäureamide	14
3. Geschützte Peptide	17
4. Urethane	18
5. Diacyl-imide	19
6. β -Lactame	21
7. Verbindungen mit zwei Asymmetriezentren	22
E. Zusammenfassung und Ausblick	23

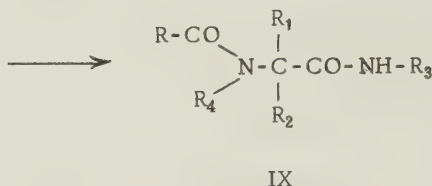
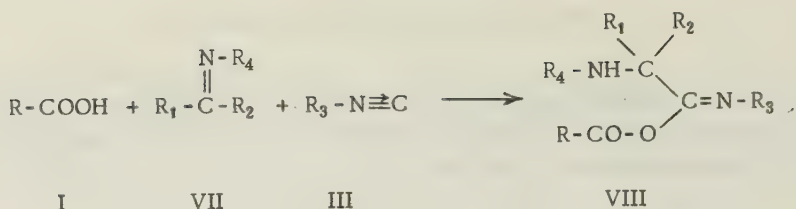
EXPERIMENTELLER TEIL

A. α -Amino-carbonsäureamide	25
1. Piperidino-essigsäure-cyclohexylamid	25
2. N, N-Diäthyl-glycin-2,6-dimethyl-anilid	25
3. N-Methyl-N-phenyl-glycin-cyclohexylamid	25
4. α -Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid	26
5. Isopropyl-imino-diessigsäure-bis-cyclohexylamid	26
6. n-Butyl-imino-diessigsäure-bis-cyclohexylamid	27
B. α -Amino-carbonsäure-thioamide	27
1. N, N-Dimethyl-glycin-cyclohexyl-thioamid-hydrochlorid	27
2. N, N-Dimethyl-glycin-benzyl-thioamid-hydrochlorid	28
C. α -Amino-carbonsäure-selenoamide	28
α -Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexyl-selenoamid	28
D. 1,5-Disubstituierte Tetrazole	29
1. 1-Cyclohexyl-5-piperidinomethyl-tetrazol	29
a. Aus Piperidin, Formaldehydlösung, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid	29
b. Aus Dipiperidino-methan, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	29

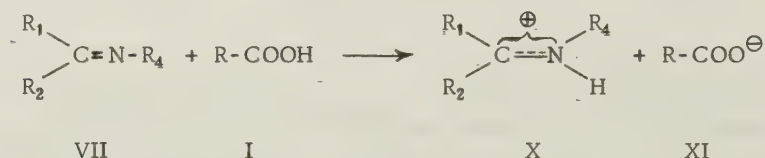
	Seite
2. 1-Cyclohexyl-5-(1-piperidino-2-methyl-propyl)-tetrazol	30
a. Aus Piperidin, Isobutyraldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid	30
b. Aus 1-Piperidino-2-methyl-propen-(1), Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	30
3. 1-Cyclohexyl-5-(α -piperidino-benzyl)-tetrazol	30
a. Aus Piperidin, Benzaldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid	30
b. Aus Piperidin, Benzaldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	31
4. 1-Cyclohexyl-5-(1-(3-chloranilino)-butyl)-tetrazol	31
5. Piperazinderivat	32
6. 1-Cyclohexyl-5-(α -piperidino-isopropyl)-tetrazol	32
7. 1-Cyclohexyl-5-(α -(4-methoxy-anilino)-isopropyl)-tetrazol . .	32
8. 1-Cyclohexyl-5-(1-morpholino-1-phenyl-äthyl)-tetrazol	33
a. Aus Morpholin, Acetophenon, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	33
b. Aus 1-Morpholino-1-phenyl-äthylen, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	33
9. 1-Cyclohexyl-5-(α -morpholino- β -phenyl-isopropyl)-tetrazol . .	34
a. Aus Morpholin, Methylbenzylketon, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	34
b. Aus 2-Morpholino-1-phenyl-propen-(1), Cyclohexyl-iso- cyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	34
10. 1-Cyclohexyl-5-(1-n-propylamino-2-methyl-propyl)-tetrazol . .	34
a. Aus Isobutyraldehyd-n-propylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid	34
b. Aus Isobutyraldehyd-n-propylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	35
11. 1-Cyclohexyl-5-(α -isopropylamino-isopropyl)-tetrazol	35
a. Aus Aceton-isopropylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid	35
b. Aus Aceton-isopropylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	36
12. 1-Cyclohexyl-5-(1-n-butylimino-cyclohexyl-(1))-tetrazol . . .	36
a. Aus Cyclohexanon-n-butylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid	36
b. Aus Cyclohexanon-n-butylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure	37
13. 1-Cyclohexyl-5-(1-piperidino-cyclohexyl-(1))-tetrazol	37

14. 1-(2.6-Dimethyl-phenyl)-5-(tert.-butylaminomethyl)-tetrazol . .	37
15. 1-(2.6-Dimethyl-phenyl)-5-(1-piperidino-2-methyl-propyl)- tetrazol	38
16. 1-Cyclohexyl-5-(1- α -pyridylamino-2-methyl-propyl)-tetrazol . .	38
E. Hydantoin-imide	38
1-n-Butyl-5-isopropyl-1.3-imidazolidin-2.4-di-on-4-cyclo- hexylimid	38
F. Rhodanid als nucleophile Komponente	39
1. 1.5-Diisopropyl-2-thioketo-3-imidazolidinon-(4)-cyclo- hexylimid	39
2. Umsetzung von Piperidin-hydrochlorid mit Formaldehyd, Cyclo- hexyl-isocyanid und Kaliumrhodanid	39
G. Einfache α -Acylamino-carbonsäureamide	40
1. Formyl-valin-cyclohexylamid	40
2. Acetyl-valin-cyclohexylamid	40
3. Acetyl-glycyl-valin-cyclohexylamid	41
4. Phthaloyl-glycyl-valin-tert.-butylamid	41
5. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-äthylamin	41
6. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-isopropylamin	42
7. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-n-butylamin	42
8. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-tert.-butylamin	43
9. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-cyclohexylamin	43
10. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-benzylamin	43
11. N-Phenylacetyl-N-tert.-butyl-glycin-cyclohexylamid	44
12. N-Benzoyl-N-n-propyl-valin-cyclohexylamid	44
13. N-Acetyl-N-cyclohexyl-phenylglycin-cyclohexylamid	45
14. Chloracetyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure- cyclohexylamid	45
a. Aus n-Butylamin, Cyclohexanon, Cyclohexyl-isocyanid und Chloressigsäure	45
b. Aus Cyclohexanon-n-butylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Chloressigsäure	45
15. Trifluoracetyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure- 2.6-dimethyl-anilid	46
16. Formylglycyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure- cyclohexylamid	46
17. Formylglycyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure- tert.-butylamid	46
18. Acetylvalyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure- cyclohexylamid	47

	Seite
H. Tripeptidderivate	47
1. Acetyl-glycyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester	47
2. Trifluoracetyl-glycyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester	48
3. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-glycyl)-glycin-tert.-butylester	48
4. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-alanyl)-glycin-tert.-butylester	48
5. Phthalyl-glycyl-(β , γ -epoxy- α -benzylamino-buteryl)-glycin-tert.-butylester	49
6. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester	49
7. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-methionyl)-glycin-tert.-butylester	49
8. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-leucyl)-glycin-tert.-butylester	50
9. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl- β -methyl- α -phenyl-alanyl)-glycin-tert.-butylester	50
10. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-phenylglycyl)-glycin-tert.-butylester	51
11. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-2-thienyl-glycyl)-glycin-tert.-butylester	51
12. Phthalyl-glycyl-1-benzylamino-1-cyclohexan-carbonamido-essigsäure-tert.-butylester	51
13. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl- α -methyl-phenylalanyl)-glycin-tert.-butylester	52
14. Phthalyl-alanyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester	52
I. Urethane	53
N-Methoxycarbonyl-butylamino-isovaleriansäure-cyclohexylamid	53
K. Diacyl-imide	53
N-Benzoyl-N-(α -piperidino-isovaleroyl)-cyclohexylamin	53
L. β -Lactame	55
1. α -(2-Azetanonyl-(1))-isovaleriansäure-cyclohexylamid	55
2. 1-(2-Azetanonyl-(1))-cyclohexan-1-carbonsäure-cyclohexylamid	55
3. α -(4-Phenyl-2-azetanonyl-(1))-isovaleriansäure-cyclohexylamid	56
4. 1-(4-Phenyl-2-azetanonyl-(1))-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylamid	56
IR-Absorptions-Banden	57
Literaturverzeichnis	59



Es liegt nahe anzunehmen, dass die Schiffsche Base VII und die Carbonsäurekomponente I mit dem Immonium-Ion X und dem Carbonsäure-Anion XI im Gleichgewicht stehen.

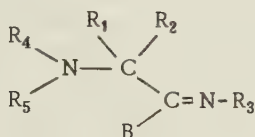


X und XI addieren sich an das Isonitril III zum Primäraddukt VIII, das sich zum Endprodukt IX umlagert.

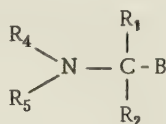
Es war nun meine Aufgabe zu untersuchen, wie weit das Prinzip der α -Addition eines Immonium-Ions und eines nucleophilen Agens an Isonitrile variiert werden kann. Einerseits sollte festgestellt werden, welche Ausgangskomponenten für Immonium-Ionen hierbei in Frage kommen. Andererseits erschien es interessant zu klären, welche Voraussetzungen ein nucleophiles Agens erfüllen muss, um an solchen Reaktionen teilnehmen zu können.

Wie das Studium der α -Amino-Alkylierungsreaktion³ lehrt, sind ausser Schiffschen Basen auch Enamine, N,N- und N,O-Acetale sowie Aldehyde und Ketone in Gegenwart von Aminen befähigt Immonium-Ionen zu bilden. Da die Umsetzungen von Immonium-Ionen mit Isonitrilen und nucleophilen Agenzien im Gegensatz zu der Mehrzahl der bekannten α -Amino-Alkylierungsreaktionen³ als Folge der Stabilisierung der Primäraddukte XII praktisch irreversibel verlaufen, können die geläufigen Variationsgrenzen hinsichtlich der Carbonyl- und Amin-

komponente auf diese Reaktionen nicht übertragen werden. Es ist zu erwarten, dass auch noch solche Immonium-Ionen gebildet werden und reagieren, die beispielsweise bei der MANNICH-Reaktion³ versagen. Es bedarf also einer planvoll angelegten, umfangreichen Reihe von Versuchen, um die gegebenen Möglichkeiten zu erkunden.

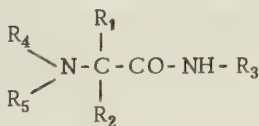


XII

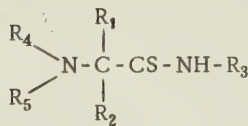


XIII

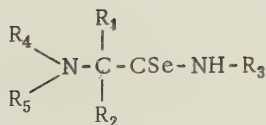
Da die Primäraddukte und damit auch ihre Stabilisierungsreaktionen und die entstehenden Endprodukte in ihrem Typus vornehmlich durch das nucleophile Agens B bestimmt werden, ist es zweckmässig, sich vor Beginn systematischer Untersuchungen über die gegebenen Auswahlbedingungen für B durch theoretische Überlegungen und Vorversuche zu informieren. Als nucleophile Agenzien (B) kommen in erster Linie die Anionen schwacher bis mittelstarker Säuren (pK_a 0-16) in Frage, die von Immonium-Ionen nicht rasch und irreversibel α -amino-alkyliert³ werden zu Verbindungen des Typus XIII und die weiterhin zu Primäraddukten XII führen, aus denen möglichst quantitativ stabile Produkte entstehen. Solche Anionen sind Hydroxyl, Thiosulfat, Azid, Cyanat, Rhodanid und Carboxylate. Das heisst, es sollte möglich sein, nach dem angedeuteten Reaktionsprinzip α -Amino-carbonsäureamide XIV, -thioamide XV, -selenoamide XVI, 1,5-disubstituierte Tetrazole XVII, Hydantoin-imide XVIII, Thiohydantoin-imide XIX, α -Acyl-amino-carbonsäure-amide XX und Diacyl-imide XXI darzustellen.



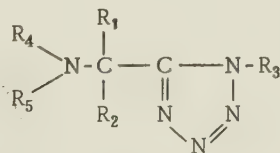
XIV



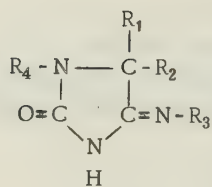
XV



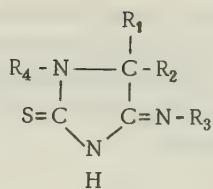
XVI



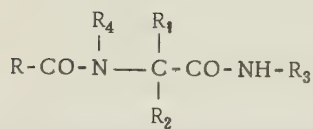
XVII



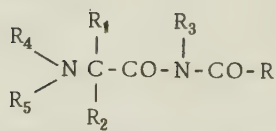
XVIII



XIX



XX

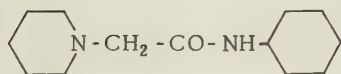


XXI

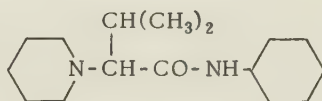
THEORETISCHER TEIL

A. Darstellung von α -Amino-carbonsäure-amiden und ihrer Thio- und Selenoderivate

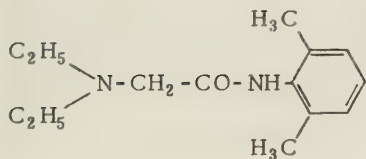
Isonitrile reagieren mit Aldehyden und primären sowie sekundären Aminen in wässrigem Methanol bei $pH=6-8$ und $0-20^{\circ}$ unter Bildung von α -Amino-carbonsäure-amiden. Hierbei spielt Hydroxyl-Ion die Rolle des nucleophilen Agens. Die Stabilisierung des Primäradduktes XII erfolgt durch Verschiebung eines Protons vom Sauerstoff auf den Stickstoff.



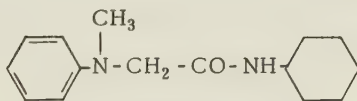
XXII, a (78% d.Th.)



XXII, b (60% d.Th.)

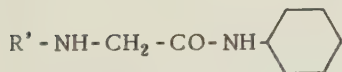


XXII, c (80% d.Th.)

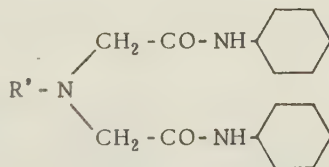


XXII, d (41% d.Th.)

Bei der Umsetzung primärer Amine mit Formaldehyd und Cyclohexyl-isocyanid bilden sich Imino-diessigsäure-Derivate (XXII, e und f). Diese entstehen aus Alkyl-glycin-cyclohexyl-amiden (XXIII)



XXIII

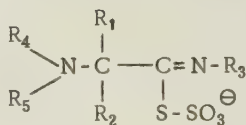


XXII e; $R' = n-C_4H_9$ - (50% d.Th.)

f; $R' = i-C_3H_7$ - (31% d.Th.)

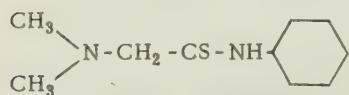
durch Reaktion mit weiterem Formaldehyd und Isonitril.

Es gelingt nicht, in analoger Weise durch Verwendung von Hydrosulfid als nucleophilem Agens zu den α -Amino-carbonsäure-thioamiden zu gelangen, da nämlich Hydrosulfid mit Carbonylverbindungen in Gegenwart von Aminen auch ohne Isonitril rasch reagiert, vermutlich zu polymeren von Thio-carbonylverbindungen. Es gelingt die α -Amino-carbonsäure-thioamide zu erhalten, wenn Thiosulfat als nucleophiles Agens eingesetzt wird. Hierbei entsteht aus dem Immonium-Ion X und Thiosulfat durch α -Addition an das Isonitril das Zwischenprodukt XIIa.

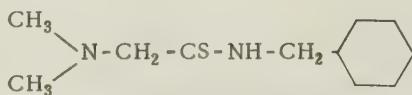


XIIa

Dieses wird rasch hydrolysiert zum Thioamid XV und Sulfat. Die Produkte XXIVa und b sind Beispiele für diesen Reaktionstypus

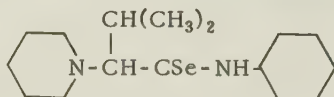


XXIVa (86% d.Th.)



XXIVb (82% d.Th.)

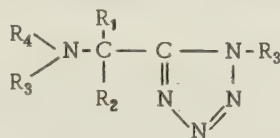
Wie die Bildung von XXV aus Piperidin, Isobutyraldehyd, Cyclohexyl-isonitril und Natriumselenid lehrt, lassen sich auch α -Amino-carbonsäure-selenoamide nach dem eingangs skizzierten Prinzip aufbauen.



XXV (51% d.Th.)

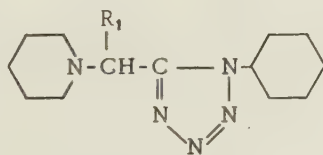
B. Darstellung von 1.5-disubstituierten Tetrazolen

Aus primären und sekundären Aminen, Aldehyden und Ketonen, Isonitrilen und Azid ($B = N_3$) bilden sich 1.5-disubstituierte Tetrazole (XXVI),



XXVI

die sich durch gute Beständigkeit und eine hohe Kristallisationstendenz auszeichnen. Aus diesem Grunde erschien es günstig, an Hand der Bildung der Tetrazolderivate XXVI die Variation von Carbonyl- und Aminkomponenten zu untersuchen. Um möglichst viele Variable konstant zu halten, wurde eine Versuchsreihe durchgeführt, in der Cyclohexyl-isocyanid mit Stickstoffwasserstoffsäure oder Natriumazid, mit verschiedenen Kombinationen von primären und sekundären Aminen mit Aldehyden und Ketonen umgesetzt wurden. Reaktionsfähige Kombinationen von Amin- und Carbonylkomponenten, wie z.B. Piperidin und Formaldehyd, Isobutyraldehyd oder Benzaldehyd, reagieren mit Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid bereits in wässrigem Aceton unter Bildung der Tetrazole XXVIIa - c.



XXVII

(a: $R_1 = H$ - 92% d.Th.; b: $R_1 = (CH_3)_2CH$ - 71% d.Th.; c: $R_1 = C_6H_5$ - 34% d.Th.)

Bei Umsetzungen von reaktionsträgeren Carbonylverbindungen z.B. Ketonen und Aminen mit Cyclohexyl-isocyanid und Azid verläuft die Reaktion nur in wasserfreien Medien und bei Verwendung von Stickstoffwasserstoffsäure in befriedigender Ausbeute. Wahrscheinlich ist dies auf eine günstigere Gleichgewichtslage bei der Bildung von Xa zurückzuführen.

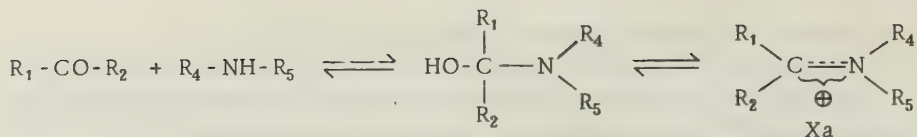
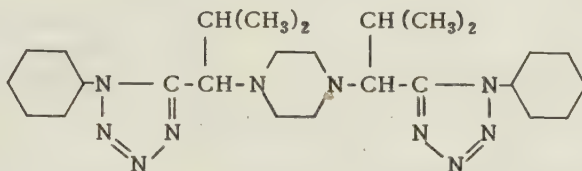


Tabelle 1 erläutert die Darstellung 1.5-disubstituierter Tetrazole aus den Komponenten in Benzol/Methanol bei 0-20°.

Tab. 1 Darstellung von 1.5-disubstituierten Tetrazolen XXVI,
R₃ = Cyclohexyl aus Cyclohexyl-isocyanid, Aminen, Carbonyl-
verbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure

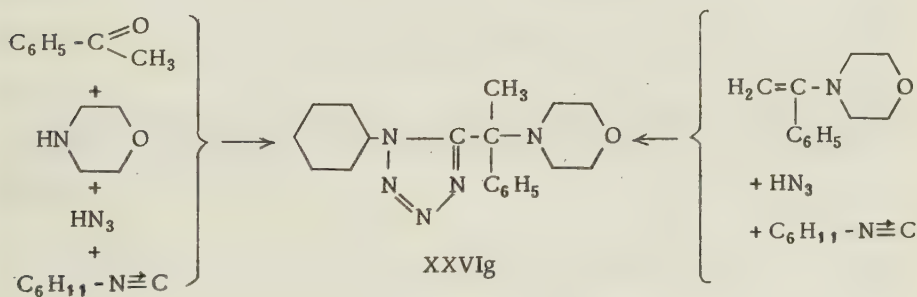
Lfd. Bez.	Carbonylverbindung	Amin	Tetrazolderivat	
			Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. °C
a	n-C ₃ H ₇ -CHO		90	107-109
b	i-C ₃ H ₇ -CHO		71	147-148
c	i-C ₃ H ₇ -CHO		87	282-285 (Zers.)
d	i-C ₃ H ₇ -CHO		64	166-168
e	C ₆ H ₅ -CHO		90	127-128
f	H ₃ C-CO-CH ₃		93	128-129
g	H ₃ C-CO-CH ₃		90	130-132
h	C ₆ H ₅ -CO-CH ₃		50	213-215
i	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO-CH ₃		69	189-191

Mit Piperazin als bifunktioneller Aminokomponente und Isobutyraldehyd erfolgt durch doppelseitige Reaktion die Bildung von XXVIII.



XXVIII (87% d.Th.)

Bei Verwendung reaktionsträger Kombinationen von Carbonyl- und Aminkomponenten dürfte wohl deren Kondensation für die Gesamtreaktion RG-bestimmend sein. Hierfür spricht die Beobachtung, dass Acetophenon, Morpholin, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (je ca. 1 Mol/l in Benzol/Methanol; das Isonitril in ca. 5 Mol-% Unterschuss, damit am Verschwinden des Geruchs das Ende der Reaktion zu erkennen ist) bei 20-25° im Laufe von drei Wochen unter Bildung von 68% d.Th. rohem XXVIg reagieren,



während das gleiche Produkt aus 1-Morpholino-1-phenyl-äthylen, Stickstoffwasserstoffsäure und Cyclohexyl-isocyanid bei 0-10° unter sonst gleichen Bedingungen in 10-15 Min. in 94% d.Th. Rohausbeute entsteht.

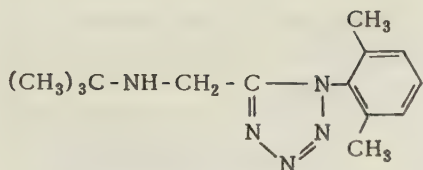
Tabelle 2 erläutert die Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure mit diversen Kondensationsprodukten XXIX aus Carbonylverbindungen und Aminen.

Tab. 2 Darstellung von Tetrazolderivaten XXVI aus Cyclohexyl-iso-cyanid, Stickstoffwasserstoffsäure und Kondensationsprodukten XXIX aus Carbonylverbindungen und Aminen

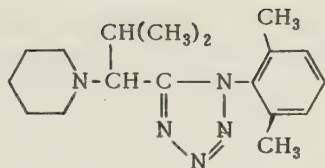
Lfd. Bez.	XXIX	Tetrazolderivat	
		Ausbeute ^{†)} (% d.Th.)	Schmp. °C
j		92	115-116
k	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-n-\text{C}_3\text{H}_7$	73 (53)	55-57
l	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{N}$	93	147-148
m	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	82 (44)	62-63
n		92 (68)	107-109
o		76	149-150
p	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{N}$	86	213-215
q	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$	87	189-191

^{†)} Die in Klammern angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf Umsetzungen der Verbindungen XXIX mit Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid bei $p^H=6-7$ in Wasser/Aceton.

Die Tatsache, dass bei analogen Kondensationen mit dem besonders reaktions-trägen 2,6-Dimethyl-phenyl-isocyanid vergleichbare Ausbeuten erhalten werden (s. XXXa und b),



XXXa (75% d.Th.)



XXXb (95% d.Th.)

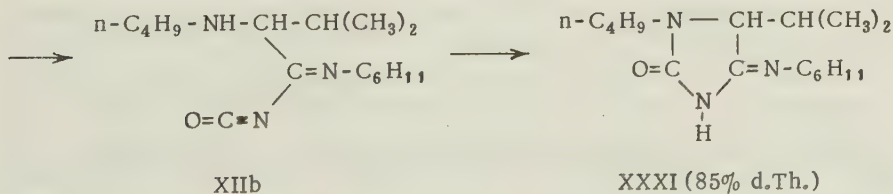
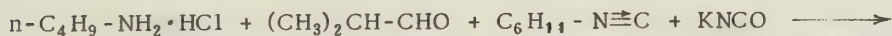
weist auf die Möglichkeit hin, die Ergebnisse mit Cyclohexyl-isocyanid auch auf andere Isonitrile zu übertragen.

Den IR-Spektren der Tetrazole XXVIa - p ist ein Fingerprintgebiet (700 bis 1400 cm^{-1}) mit 20-35 scharfen Banden mittlerer Intensität gemeinsam, aus dem eine Gruppe von 3-5 intensiveren Banden bei 1075-1175 cm^{-1} herausragt (s. Anhang).

Neben einem bequemen Syntheseweg für 1-Alkyl-(bzw. Aryl-) 5-amino-alkyl-tetrazole geht aus diesen Untersuchungen die Kenntnis hervor, dass auch solche Kombinationen von Carbonylverbindungen und Aminen mit Isonitrilen und nucleophilen Agenzien noch glatt reagieren, die bei der MANNICH-Kondensation³ und der STRECKER-Synthese³ versagen.

C. Cyanat und Rhodanid als nucleophiles Agens

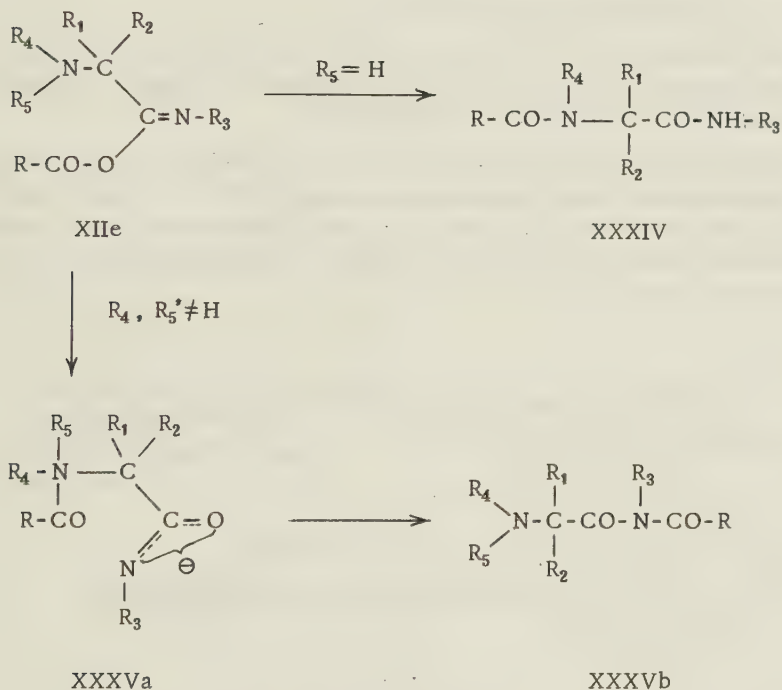
Wie erwartet bilden sich bei Verwendung primärer Amine als Aminkomponente mit Cyanat und Rhodanid als nucleophilem Agens Hydantoinimide (XVIII) resp. Thiohydantoin-imide (XIX).



D. Carbonsäure Salze als nucleophile Agenzien;
Darstellung von α -Acylamino-carbonsäureamiden, Diacyl-imiden,
Urethanen, Peptiden und β -Lactamen

1. Der Reaktionsmechanismus

Die α -Addition eines Immonium-Ions und eines Carbonsäureanions an ein Isonitril führt zu Carbonsäure-imino-anhydriden (XXIIe).



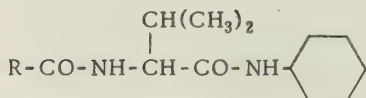
Bei Verwendung von Ammoniak oder primärem Amin als Aminkomponente entsteht ein Zwischenprodukt XIIe, das am Aminstickstoff noch Wasserstoff trägt ($\text{R}_5 = \text{H}$). In solchen Fällen erfolgt innermolekulare Übertragung des infolge der Zugehörigkeit zu einem Imino-carbonsäure-anhydrid-system sehr reaktionsfreudigen Acylrestes $\text{R}-\text{CO}-$ auf den Amino-Stickstoff. Die Reaktion wird begünstigt durch die Tatsache, dass im Übergangszustand ein fünfgliedriger Ring durchlaufen werden kann.

Im Gegensatz dazu können sich Zwischenprodukte XIIe, die sich von sekundären Aminen herleiten, nicht auf diese Weise stabilisieren. Die Acylübertragung auf den Aminstickstoff würde zu einem reaktionsfähigen Acyl-ammoniumbetain (XXXVa) führen. Relativ stabile Verbindungen können sich nur durch MUMMsche Umlagerung⁴ zu Diacylimiden (XXXVb) bilden. Die in der Tat ungewöhnlich glatt erfolgende MUMMsche Umlagerung weist auf die Möglichkeit hin, dass das Diacyl-imid aus XIIe durch zweifache innermolekulare, cyclische Acylübertragung über XXXVa zustande kommt.

2. Einfache α -Acylamino-carbonsäureamide

Um zu zeigen, welche Vielfalt von α -Acylamino-carbonsäureamiden auf diese Weise zugänglich ist, wurde eine Reihe solcher Verbindungen dargestellt unter weitgehender Variation der Komponenten.

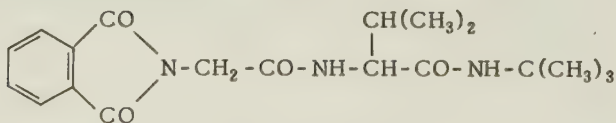
Aus Ammoniumformiat (resp. Ammoniumacetat), Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid wird Formyl-valin-cyclohexylamid (XXXIV, a) (resp. Acetyl-valin-cyclohexylamid XXIV, b) erhalten, aus dem Ammoniumsalz von Phthalylglycin, Isobutyraldehyd und tert.-Butyl-isocyanid das tert.-Butylamid des Phthaloyl-valins (XXXIV, c).



XXXIV, a: R = H (54% d.Th.)

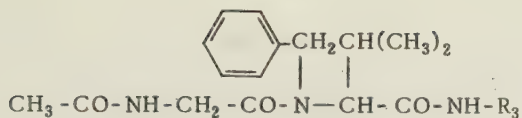
b: R = CH₃ - (52% d.Th.)

c: R = CH₃-CO-NH-CH₂-
(40% d.Th.)



XXXIV, d (72% d.Th.)

Bei Verwendung von Benzylamin als Aminkomponente, Isobutyraldehyd als Carbonylkomponente, Acetyl-glycin als Carbonsäure, lassen sich unter Variation des Isonitrils die Acetyl-glycyl-N-benzyl-valinamide XXXIV, e-j bereiten (s. Tab. 3).

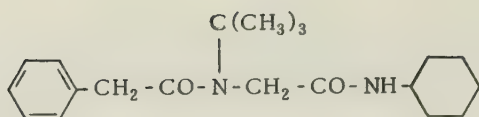


XXXIV, e-j

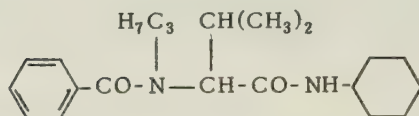
Tab. 3 Darstellung von Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-amiden XXXIV, e-j aus Acetylglycin, Benzylamin, Isobutyraldehyd und Isonitrilen

Lfd. Bez. XXXIV	R ₃	Produkt XXXIV	
		Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. °C
e	C ₂ H ₅ -	78	118-120
f	i-C ₃ H ₇ -	92	137-139
g	n-C ₄ H ₉ -	85	129-131
h	tert.-C ₄ H ₉ -	94	191-193
i		88	143-145
j		95	147-149

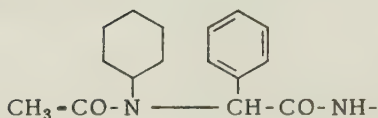
Aldimide (Formaldehyd-tert.-butylimid, Isobutyraldehyd-n-propylimid und Benzaldehyd-cyclohexylimid) und Ketimide (Cyclohexanon-n-butylimid) lassen sich ebenfalls mit gutem Erfolg einsetzen bei der Darstellung von α-Acyl-amino-carbonsäureamiden (vgl. XXXIV, k-m und Tab. 4).



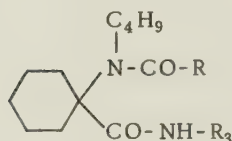
XXXIV, k (72% d.Th.)



XXXIV, l (80% d.Th.)



XXXIV, m (79% d.Th.)



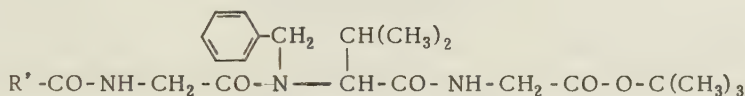
XXXIV, n-r

Tab. 4 Darstellung von N-Acyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure-amiden XXXIV, n-r aus Carbonsäuren, Cyclohexanon-n-butylimid und Isonitrilen

Lfd. Bez. XXXIV	R	R ₃	Produkt XXXIV	
			Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. °C
n	Cl-CH ₂ -	C ₆ H ₁₁ -	93	152-153
o	F ₃ C -	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	84	129-130
p	OHC-NH-CH ₂ -	tert.-C ₄ H ₉ -	75	145-147
q	OHC-NH-CH ₂ -	C ₆ H ₁₁ -	95	137-138
r	CH ₃ -CO-NH-CH- CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₁₁ -	91	133-135

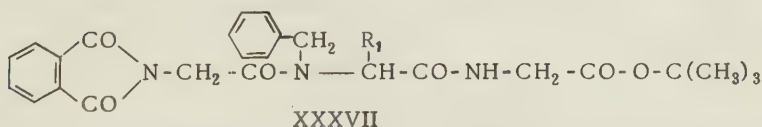
3. Geschützte Peptide

Die Verwendung von α -Isocyan-carbonsäure-estern als Isonitrilkomponente, in Kombination mit α -Amino-carbonsäure-derivaten als Säurekomponente, sowie Benzylamin als Aminkomponente, gestattet es, Tripeptide (XXXVI, a und b; XXXVII, a-i; XXXVIII, XXXIX und XL) mit Schutzgruppen aufzubauen, die nach den üblichen Methoden der Peptid-Chemie in freie Peptide überführt werden können.



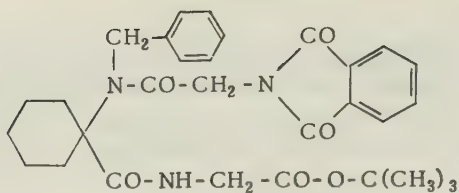
XXXVI a: $\text{R}' = \text{CH}_3$ - (88% d.Th.)

b: $\text{R}' = \text{F}_3\text{C}$ - (87% d.Th.)

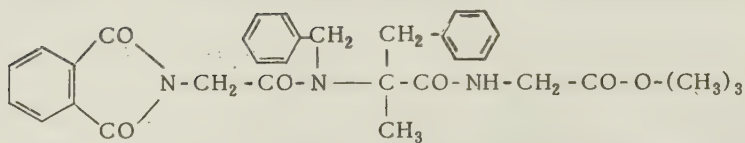


Tab. 5 Darstellung von Phthaloyl-glycyl- α -N-benzylamino-carbonsäure-N-(tert.-butoxycarbonyl-methyl)-amiden (XXXVII, a-i) aus Phthaloylglycin, Benzylamin, Aldehyden und Isocyan-essigsäure-tert.-butylester

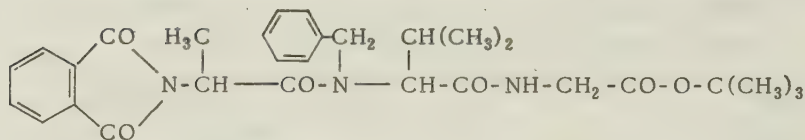
Lfd. Bez. XXXVII	R_1	Produkt XXXVII	
		Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. °C
a	H-	83	163-164
b	CH_3 -	73	165-166
c	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH-} \end{array}$	67	147-148
d	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	92	164-166
e	$\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	69	116-117
f	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2\text{-}$	78	154-156
g	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH(CH}_3\text{)-} \end{array}$	74	167-176
h		91	187-189
i		63	172-174



XXXVIII (90% d.Th.)



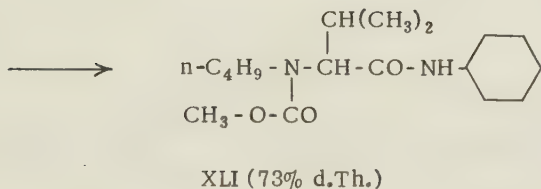
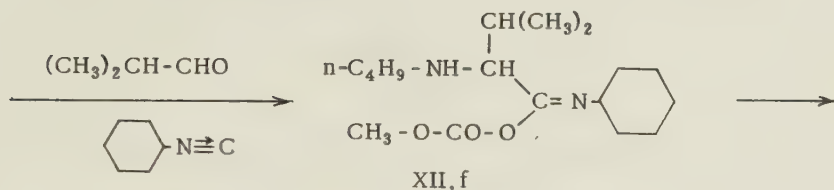
XXXIX (91% d.Th.)



XL (76% d.Th.)

4. Urethane

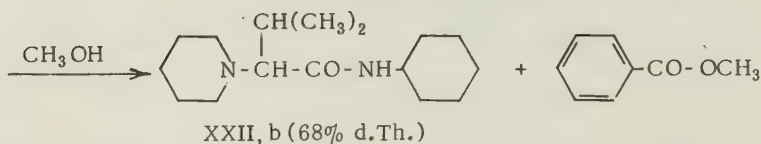
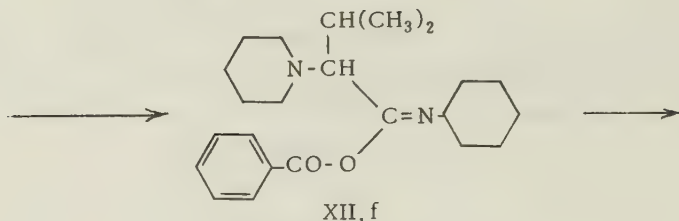
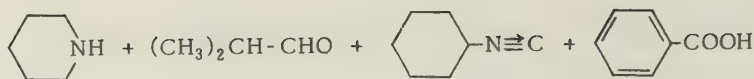
Analog den Carbonsäuren reagiert Kohlensäure-mono-methylester (vermutlich auch andere Kohlensäure-mono-alkylester). Wird nämlich eine Lösung von n-Butylamin in Methanol mit Kohlensäure gesättigt und anschliessend mit Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid versetzt, so bildet sich in vorzüglicher Ausbeute das Urethan XLI.



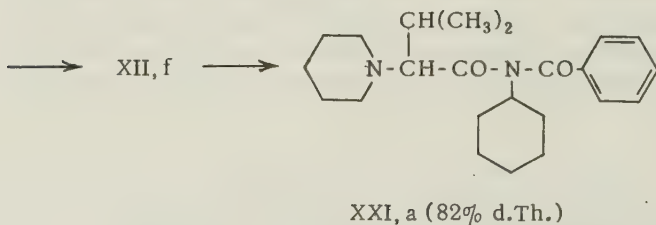
Diese Umsetzung stellt insofern ein Kuriosum dar, als es sich um die Vereinigung von fünf verschiedenen Komponenten handelt.

5. Diacyl-imide

Wie eingangs erwähnt ist die Bildung von α -Acylamino-carbonsäure-amiden nicht möglich, wenn sekundäre Amine als Aminkomponente fungieren. In acylierbaren Lösungsmitteln weicht die Reaktion aus durch Übertragung der Acylgruppe auf das Lösungsmittel. Beispielsweise reagieren Piperidin, Isobutyraldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Benzoesäure in Methanol unter Bildung von α -Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid XXII, b und Benzoesäure-methylester.



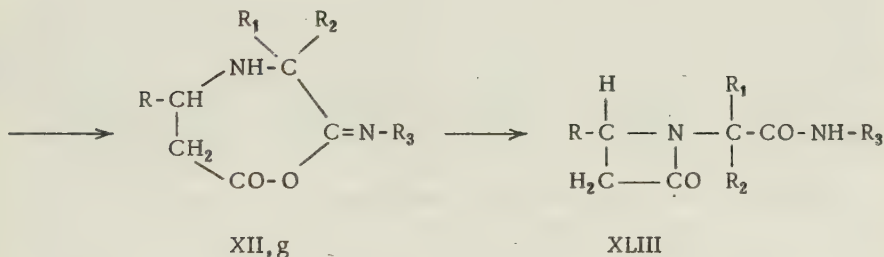
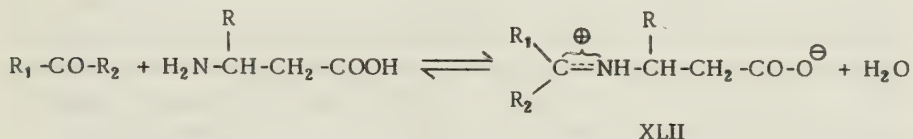
Lässt man XII, f in Abwesenheit acylierbarer Verbindungen entstehen, so bildet sich daraus XXI, a.



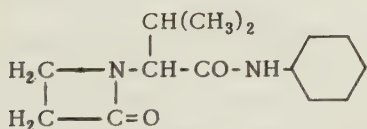
Das Diacyl-imid XXI, a ist im Gegensatz zu XII, f selbst gegen siedendes Methanol relativ stabil. Durch Benzylamin wird es bereits bei 20° innerhalb weniger Minuten zu Benzoesäure-benzylamid und XXII, b gespalten.

6. β -Lactame

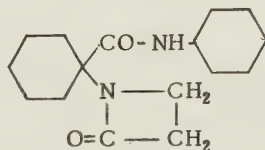
β -Amino-carbonsäuren reagieren mit Isonitrilen und Carbonylverbindungen unter Bildung von β -Lactamen (XLIII). Hierbei fungiert die β -Amino-carbonsäure gleichzeitig als Aminkomponente und nucleophiles Agens.



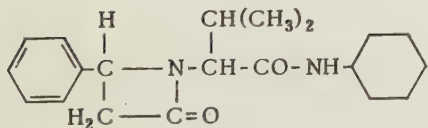
Aus dem Immonium-betain XLII bildet sich das cyclische Primäraddukt XII, g, aus dem durch transanuläre Acylübertragung analog der Bildung von α -Acyl-amino-carbonsäureamiden ein β -Lactam (XLIII) hervorgeht.



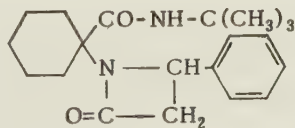
XLIII, a (80% d.Th.)



XLIII, b (85% d.Th.)



XLIII, e (84% d.Th.)



XLIII, d (89% d.Th.)

Bedenkt man, wie schwierig β -Lactame⁶ sonst zugänglich sind, so erscheint die glatte Bildung von XLIII, a-d aus β -Alanin (resp. β -Phenyl- β -alanin),

Isobutyraldehyd (resp. Cyclohexanon) und Cyclohexyl-isocyanid (resp. tert.-Butyl-isocyanid) geradezu erstaunlich. Eine Darstellung von α -Lactamen durch analoge Umsetzungen von α -Amino-carbonsäuren ist nicht gelungen.

7. Verbindungen mit zwei Asymmetriezentren

Die Produkte XXXVII, c und g, XL und XLIII, c sind aus Ausgangsmaterialien entstanden, von denen eines das Racemat einer Verbindung mit asymmetrischem Kohlenstoffatom darstellt. Im Zuge der Reaktion wurde ein zweites Asymmetriezentrum aufgebaut unter Bildung von Produkten, die sowohl in einer threo- als auch in einer erythro-Form existieren können. Da einerseits die Produkte laut Schmelzverhalten einheitlich sind, andererseits jedoch, wenn man von asymmetrischer Induktion absieht, die Stereoisomeren im Verhältnis 1:1 gebildet werden sollten, muss entweder eine ausgeprägte asymmetrische Induktion vorliegen, die zu weitgehend einheitlichen Produkten führt oder aber es handelt sich hier um Mischkristalle von threo- und erythro-Form mit engem Schmelzintervall⁷.

Die Klärung dieser Frage bleibt späteren Untersuchungen vorbehalten.

E. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass aus Ammoniak, primären und sekundären Aminen als Aminkomponente, Aldehyden und Ketonen als Carbonylkomponente oder deren Kondensationsprodukte, Isonitrilen und den Anionen schwacher bis mittelstarker Säuren als nucleophiler Komponente eine grosse Vielfalt von α -Amino-carbonsäure-Derivaten durch eine einstufige Reaktion zugänglich sind. Die Umsetzungen verlaufen unter geradezu "physiologischen" Bedingungen. Die Ausbeuten sind in der Regel gut.

Die experimentellen Ergebnisse lassen erkennen, dass der Anwendungsbereich dieses Reaktionsprinzips sehr weite Grenzen hat. Bei der Aminkomponente dürfte eine der Grenzen der erforderlichen Reaktivität bei Diphenylamin erreicht sein, das sich als zu reaktionsträge erweist; Analoges gilt für Benzophenon als Carbonylkomponente. Unter den Isonitrilen wurde noch keines gefunden, das zu Reaktionen dieses Typus nicht befähigt ist. Die Auswahl der nucleophilen Agenzien wird einerseits durch den K_a -Wert der konjugierten Säure, andererseits auch durch irreversible Nebenreaktionen mit anderen Reaktionskomponenten begrenzt. Innerhalb dieser Grenzen sind jedoch noch viele Möglichkeiten offen, die von anderen Mitgliedern unseres Arbeitskreises erkundet werden. Es liegen auch bereits einige vielversprechende Ergebnisse vor, die neue Anwendungen für dieses Reaktionsprinzip andeuten, so u.a. die Verwendung von Hydrazin- und Hydroxylamin-Derivaten als Aminkomponente, der Aufbau des Penicillan-Gerüsts aus relativ einfachen Δ^3 -Thiazolinen und die stereospezifische Synthese von Peptiden mit mehreren Asymmetriezentren.

Es lässt sich mit einiger Sicherheit voraussehen, dass eine so variationsfähige Methode zur Synthese komplizierter Systeme durch einstufiges Zusammenfügen von zwei bis fünf oder gar mehr (vgl. XXVIII S. 9) Komponenten, die auch die Darstellung von Naturstoffen und verwandten Verbindungen gestattet, sich bei der Lösung vieler präparativer Probleme nützlich erweisen wird.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. α -Amino-carbonsäureamide

1. Piperidino-essigsäure-cyclohexylamid (XXII, a)

2.55 g (30 mMol) Piperidin in 5 ccm Methanol werden mit 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure und 3.00 ccm (30 mMol) 10m Formaldehydlösung versetzt. Unter Umschütteln und Eiskühlung tropft man innerhalb von 5 Min. 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid zu, säuert das Reaktionsgemisch anschliessend mit 20 ccm 2n Salzsäure an und entfernt die Neutralstoffe durch dreimaliges Ausschütteln mit je 15 ccm Benzol. Die wässrige Lösung wird mit 10 ccm 40proz. Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 15 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit wasserfreiem Kaliumcarbonat engt man die vereinigten Methylenchloridlösungen ein. Der farblose, feste Rückstand von 5.33 g hat einen Rohschmp. von 65-71°. Durch Umkristallisation aus Benzol/Petroläther (1:5) erhält man 5.05 g (89% d.Th.) farblose, kurze, verfilzte Kristallnadeln vom Schmp. 73-74°.

Analyse:

(S 4)	3.546 mg Substanz	9.029 mg CO ₂ ,	3.430 mg H ₂ O
(S 4)	3.379 mg Substanz,	0.378 ccm N ₂ bei 23° und 722 Torr	

C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O (224.4)	Ber. C 69.60	H 10.79	N 12.49
	Gef. C 69.48	H 10.82	N 12.26

2. N,N-Diäthyl-glycin-2.6-dimethyl-anilid⁸ (XXII, c)

2.19 g (30 mMol) Diäthylamin, 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure, 3.00 ccm (30 mMol) 10n Formaldehydlösung und 3.28 g (25 mMol) 2.6-Dimethyl-phenylisocyanid werden in 20 ccm Aceton und 5 ccm Wasser gelöst und 4 Tage bei 20-25° stehen gelassen. Nach Abziehen des Acetons bei 150-300 Torr, arbeitet man das Reaktionsgemisch analog A, 1 auf, wobei man 5.85 g eines von Kristallen durchsetzten Öls erhält. Durch Umkristallisieren aus Petroläther lässt sich die Substanz reinigen. Ausbeute: 4.69 g (80% d.Th.) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 66-68°.

Der Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe von N,N-Diäthylglycin-2.6-dimethyl-anilid zeigt keine Depression.

3. N-Methyl-N-phenyl-glycin-cyclohexylamid (XXII, d)

4.31 g (30 mMol) N-Methylanilin-hydrochlorid, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexylisocyanid werden in 20 ccm Methanol und 10 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 3.00 ccm (30 mMol) 10m Formaldehydlösung versetzt. Nach 10 Min.

zieht man das Methanol i.Vak. ab, nimmt den Rückstand in 25 ccm 16proz. Natronlauge und 30 ccm Methylenchlorid auf und trocknet die abgetrennte Methylenchloridlösung über wasserfreiem Kaliumcarbonat. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt eine teilweise feste, gelbbraune Masse (5.11 g). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropanol erhält man 2.76 g (45% d.Th.) farblose Kristallplättchen vom Schmp. 200-202°.

Analyse:

(S 29)	2.757 mg Substanz,	7.410 mg CO ₂	2.190 mg H ₂ O
(S 34)	4.160 mg Substanz,	0.421 ccm N ₂ bei 25° und 723 Torr	

C ₁₅ N ₂₂ N ₂ O (246.4)	Ber. C 73.13	H 9.00	N 11.37
	Gef. C 73.34	H 8.89	N 11.03

4. α-Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XXII, b)

2.55 g (30 mMol) Piperidin, 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 5 ccm Methanol werden analog A, 1 angesetzt, und nach zweitägigem Stehen bei 20-25° aufgearbeitet (s. A, 1). Rohausbeute: 4.91 g, Rohschmp. 154-165°. Die Umkristallisation aus Benzol/Petroläther (1+10) ergibt 3.99 g (60% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 170-172°.

Analyse:

(S 6)	3.000 mg Substanz,	7.908 mg CO ₂	3.070 mg H ₂ O
	2.529 mg Substanz,	0.242 ccm N ₂ bei 24° und 720 Torr	

C ₁₆ H ₃₀ N ₂ O (266.4)	Ber. C 72.13	H 11.35	N 10.51
	Gef. C 71.94	H 11.45	N 10.42

5. Isopropyl-imino-diessigsäure-bis-cyclohexylamid

1.77 g (30 mMol) Isopropylamin werden in 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure und 20 ccm Methanol gelöst. Nach Zugabe von 6.00 ccm (60 mMol) 10m Formaldehydlösung und 5.46 g (50 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, lässt man das Reaktionsgemisch 5 Stdn. bei 20-25° stehen, zieht das Methanol bei 150-300 Torr ab und arbeitet analog A, 1 auf. Als Rohprodukt verbleiben 7.97 g einer teilweise kristallisierten Masse. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther erhält man 5.21 g (31% d.Th.) einer farblosen mikrokristallinen Verbindung vom Schmp. 149-150°.

Analyse:

(S 30)	3.638 mg Substanz,	9.048 mg CO ₂	3.410 mg H ₂ O
(S 30)	4.013 mg Substanz,	0.461 ccm N ₂ bei 24° und 721 Torr	

C ₁₉ H ₃₅ N ₃ O ₂ (337.5)	Ber. C 67.61	H 10.46	N 12.46
	Gef. C 67.87	H 10.49	N 12.52

6. n-Butyl-imino-diessigsäure-bis-cyclohexylamid

2.19 g (30 mMol) n-Butylamin, 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure, 6.00 ccm (60 mMol) 10m wässrige Formaldehydlösung, 5.46 g (50 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 10 ccm Methanol werden zusammengegeben und nach 4stdg. Reaktionsdauer (20-25°) analog A, 5 aufgearbeitet. Das Rohprodukt (10.84 g) besteht aus einer bräunlichen, teilweise kristallisierten Masse. Zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther ergibt 8.77 g (50% d.Th.) einer farblosen, mikrokristallinen Substanz vom Schmp. 120.5-121°.

Analyse:

(S 23)	2.484 mg Substanz,	6.250 mg CO ₂	2.330 mg H ₂ O
(S 23)	2.661 mg Substanz,	0.290 ccm N ₂ bei 24° und 713 Torr	
 C ₂₀ H ₃₇ N ₃ O ₂ (351.5)			
	Ber. C 68.34	H 10.60	N 11.95
	Gef. C 68.66	H 10.49	N 11.75

200 mg der bei 120.5-121° schmelzenden Substanz werden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abziehen des Essigsäureanhydrids i.Vak. verbleiben 200 mg einer farblosen Substanz, die aus Benzol Petroläther umkristallisiert wird. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsprodukt zeigt keine Depression.

B. α-Amino-carbonsäure-thioamide

1. N,N-Dimethyl-glycin-cyclohexyl-thioamid-hydrochlorid (XXIV, a)

2.45 g (30 mMol) Dimethylamin-hydrochlorid, 3.00 ccm (30 mMol) 10m wässrige Formaldehydlösung und 9.93 g (40 mMol) Natriumthiosulfat · 5H₂O werden in 40 ccm Wasser und 35 ccm Aceton gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung tropft man innerhalb 15 Min. 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid zu und rührt anschliessend noch 3 Stdn. bei 20-25°. Durch Zugabe von Kaliumcarbonat bis zur Sättigung bilden sich zwei Phasen, die im Scheidetrichter getrennt werden. Nach dreimaligem Ausschütteln der wässrigen Schicht mit je 15 ccm Aceton werden die vereinigten Acetonlösungen über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und i.Vak. eingengt, wobei 4.82 g eines gelben Öls zurückbleiben. Dieses löst man in 50 ccm Benzol und 30 ccm Petroläther, sättigt bei 0° mit Chlorwasserstoffgas und saugt das ausgefallene Hydrochlorid ab. Rohausbeute: 5.09 g (86% d.Th.) Hydrochlorid vom Schmp. 230-232° (Zers.). Durch Umkristallisation aus Methanol gewinnt man 4.85 g (82% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 234-235° (Zers.).

Analyse:

(S 7)	3.847 mg Substanz,	7.145 mg CO ₂	3.080 mg H ₂ O
(S 7)	3.450 mg Substanz,	0.368 ccm N ₂ bei 23° und 722 Torr	

C ₁₀ H ₂₁ ClN ₂ S (236.8)	Ber. C 50.72	H 8.94	N 11.83
	Gef. C 50.68	H 8.96	N 11.68

2. N,N-Dimethyl-glycin-benzyl-thioamid-hydrochlorid (XXIV, b)

2.45 g (30 mMol) Dimethylamin-hydrochlorid, 3.00 ccm (30 mMol) 10m wässrige Formaldehydlösung, 9.93 g (40 mMol) Natriumthiosulfat · 5 H₂O, 2.93 g (25 mMol) Benzyl-isocyanid, 40 ccm Wasser und 35 ccm Aceton werden analog B, 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Rohausbeute: 5.59 g, Rohschmp. 160-165° (Zers.). Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man 5.02 g (82% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 170-171°.

Analyse:

(S 1)	3.651 mg Substanz,	7.236 mg CO ₂	2.380 mg H ₂ O
(S 1)	3.712 mg Substanz,	0.384 ccm N ₂ bei 25° und 728 Torr	

C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ S (244.8)	Ber. C 53.97	H 7.00	N 11.44
	Gef. C 54.09	H 7.29	N 11.35

C. α-Amino-carbonsäure-selenoamide

α-Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexyl-selenoamid

In einem 250 ccm-Dreihalskolben mit Rührer und Gaseinleitungsrohr werden 1.84 g (80 mMol) Natrium in 100 ccm flüssigem Ammoniak gelöst. Unter kräftigem Rühren und Einleiten von Stickstoff gibt man nun anteilweise 3.16 g (40 mMol) Selen zu, wobei die blaue Farbe des Natriums verschwindet. Den flüssigen Ammoniak lässt man abdampfen. Das so bereitete Natriumselenid löst man in 20 ccm Methanol, gibt 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und anschliessend eine Lösung von 3.39 g (30 mMol) Piperidin, 8.00 ccm (80 mMol) 10n Salzsäure und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd in 20 ccm Methanol und 20 ccm Wasser zu. Nach 20stdg. Rühren bei ca. 20° unter Stickstoff, wird von einem geringen Niederschlag abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Aus dem rotbraunen Rückstand lässt sich das Reaktionsprodukt mit Petroläther herauslösen. Bei teilweisem Einengen der Petroläther-Lösung scheiden sich farblose Kristalle ab. Ausbeute: 4.41 g (51% d.Th.); Schmp. 154-157° (unter Zersetzung). Nach Umkristallisieren aus Petroläther steigt der Schmp. auf 155-157° (unter Zersetzung) an.

Analyse:

(S 82) 2.940 mg Substanz, 0.236 ccm N₂ bei 25° und 720 Torr

C₁₆H₃₀N₂Se (329.4) Ber. N 8.51

Gef. N 8.71

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff:

43.2 mg Substanz, 3.70 ccm CH₄ bei 20° und 726 Torr

$V_{\text{gef.}}/V_{\text{ber.}} = 1.06$ (berechnet für 1 aktives Wasserstoffatom pro Molekül)

D. 1.5-Disubstituierte Tetrazole

1. 1-Cyclohexyl-5-piperidinomethyl-tetrazol

a. Aus Piperidin, Formaldehydlösung, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid (XXVII, a)

2.55 g (30 mMol) Piperidin und 1.95 g (30 mMol) Natriumazid werden in 20 ccm Wasser und 30 ccm Aceton gelöst und mit 3.00 ccm (30 mMol) 10n wässriger Formaldehydlösung sowie mit 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure versetzt. Unter Rühren trägt man nun 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid ein. Nach 30 Min. wird das teilweise bereits ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, das Filtrat mit Kaliumcarbonat gesättigt und die sich abscheidende organische Phase abgetrennt. Nach dreimaligem Ausschütteln mit je 15 ccm Aceton trocknet man die vereinigten Acetonlösungen über wasserfreiem Kaliumcarbonat und engt sie i. Vak. ein, wobei farblose Kristallnadeln zurückbleiben. Rohausbeute: 5.83 g (94% d.Th.), Rohschmp. 111-114°. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1+1) erhält man 5.62 g (92% d.Th.) farblose, feine Nadeln vom Schmp. 114-115°.

Analyse:

(S 2) 4.338 mg Substanz, 9.940 mg CO₂ 3.700 mg H₂O

(S 2) 3.662 mg Substanz, 0.922 ccm N₂ bei 25° und 730 Torr

C₁₃H₂₃N₅ (247.4) Ber. C 62.62 H 9.30 N 28.09

Gef. C 62.53 H 9.54 N 27.70

b. Aus Dipiperidino-methan⁹, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (XXVI, j)

4.55 g (25 mMol) Dipiperidino-methan und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 5 ccm Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit 28.3 ccm

(50 mMol) 7.7proz. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure versetzt. Nach 10 Min. engt man das Reaktionsgemisch i.Vak. ein, nimmt den Rückstand mit 30 ccm Methylenchlorid auf und schüttelt mit 25 ccm 2n Natronlauge aus. Die mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknete organische Lösung wird eingeeengt und der Rückstand auf dem Wasserbad bei 0.1 Torr von flüchtigen Verunreinigungen befreit. Rohausbeute: 6.31 g; Rohschmp. 103-108°. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Benzol/Petroläther (1+2). Ausbeute: 5.68 g (92% d.Th.); Schmp. 115-116°.

2. 1-Cyclohexyl-5-(1-piperidino-2-methyl-propyl)-tetrazol

a. Aus Piperidin, Isobutyraldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid (XXVII, b)

Analog D, 1a werden 2.55 g (30 mMol) Piperidin, 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd, 1.95 g (30 mMol) Natriumazid und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 5.79 g farblose Kristallnadeln vom Schmp. 144-147°. Nach Umkristallisation aus Benzol/Cyclohexan (1+1) Schmp. 147-148°. Ausbeute: 5.23 g (71% d.Th.)

Analyse:

(S 8)	2.568 mg Substanz,	6.176 mg CO ₂	2.340 mg H ₂ O
(S 8)	3.580 mg Substanz,	0.787 ccm N ₂ bei 24° und 720 Torr	
C ₁₆ H ₂₉ N ₅ (291.5)	Ber. C 65.94	H 10.03	N 24.03
	Gef. C 65.63	H 10.10	N 23.94

b. Aus 1-Piperidino-2-methyl-propen-(1)¹⁰, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (XXVI, 1)

3.48 g (25 mMol) 1-Piperidino-2-methyl-propen-(1) und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 5 ccm Methanol gelöst und unter Umschütteln und Eiskühlung innerhalb 5 Min. mit 19.5 ccm (25 mMol) 5.5proz. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure versetzt. Nach weiteren 5 Min. zieht man die Lösungsmittel i.Vak. ab und erhält 6.91 g einer farblosen Kristallmasse vom Schmp. 145-147°. Die Umkristallisation aus Benzol/Petroläther (1+1) ergibt 6.80 g (93% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 147-148°.

3. 1-Cyclohexyl-5-(α-piperidino-benzyl)-tetrazol

a. Aus Piperidin, Benzaldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid (XXVII, c)

2.55 g (30 mMol) Piperidin, 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure, 3.18 g (30 mMol) Benzaldehyd und 1.95 g (30 mMol) Natriumazid werden in 20 ccm Wasser und

40 ccm Aceton gelöst und unter Rühren bei ca. 20° mit 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach 20stdg. Stehen säuert man mit 20 ccm 2n Salzsäure an und schüttelt dreimal mit je 15 ccm Benzol aus, um Neutralstoffe zu entfernen. Aus der etwas eingeeengten wässrigen Lösung wird bei 0° das Hydrochlorid des Tetrazolkörpers durch 20 ccm konz. Salzsäure ausgefällt. Rohausbeute: 3.67 g; Rohschmp. 217-220° (unter Zersetzung). Das Rohprodukt lässt sich aus Methanol umkristallisieren. Ausbeute: 3.08 g (34% d.Th.) farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 225-227° (unter Zersetzung).

Analyse:

(S 11)	3.570 mg Substanz,	8.240 mg CO ₂	2.540 mg H ₂ O
(S 11)	2.770 mg Substanz,	0.490 ccm N ₂ bei 23° und 708 Torr	

C ₁₉ H ₃₀ ClN ₅ (364.0)	Ber. C 62.71	H 8.31	N 19.23
	Gef. C 62.99	H 7.96	N 19.00

b. Aus Piperidin, Benzaldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (XXVI, e)

8.50 g (100 mMol) Piperidin, 10.61 g (100 mMol) Benzaldehyd und 8.72 g (80 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 10 ccm Methanol gelöst und unter Umschütteln und Eiskühlung mit 62.4 ccm (80 mMol) 5.5proz. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure versetzt. Nach 3stdg. Stehen bei 20-25°, zieht man die Lösungsmittel bei 15 Torr und die überschüssigen Komponenten letztlich bei 1 Torr auf dem Wasserbad ab. Der teilweise feste, klebrige Rückstand (25.71 g) wird durch Umkristallisation aus Ligroin gereinigt. Ausbeute: 23.56 g (89% d.Th.) farblose, seidige Nadeln vom Schmp. 127-128°. Diese Substanz lässt sich durch Behandeln mit konz. Salzsäure in ein Hydrochlorid überführen, das mit dem Produkt aus Versuch D, 3a identisch ist.

4. 1-Cyclohexyl-5-1-(3-chloranilino)-butyl-tetrazol (XXVI, a)

5.85 g (60 mMol) 3-Chloranilin, 4.32 g (60 mMol) n-Butyraldehyd, 5.99 g (55 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 42.8 ccm (55 mMol) 5.5proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure werden analog D, 3b umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 1 Sde. Nach der Umkristallisation aus Benzol/Petroläther erhält man 16.52 g (90% d.Th.) einer farblosen, mikrokristallinen Substanz vom Schmp. 107-109°.

Analyse:

(S 43)	3.537 mg Substanz,	7.927 mg CO ₂	2.320 mg H ₂ O
(S 43)	1.141 mg Substanz,	0.220 ccm N ₂ bei 24° und 722 Torr	

C ₁₇ H ₂₄ ClN ₅ (333.9)	Ber. C 61.16	H 7.25	N 20.98
	Gef. C 61.16	H 7.34	N 21.05

5. Piperazinderivat XXVIII

1.29 g (15 mMol) Piperazin, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd, 3.27 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 21.2 ccm (30 mMol) 6.0proz. chloroformische Stickstoffwasserstoffsäure und 30 ccm Methanol werden analog D, 3b umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 10 Min.. Der feste Rückstand lässt sich durch zweimaliges Umkristallisieren aus Chloroform/Cyclohexan (5+1) reinigen. Ausbeute: 6.49 g (87% d.Th.); der Schmp. des farblosen mikrokristallinen Pulvers liegt bei 281-285° (Zers.)

Analyse:

(S 45)	3.623 mg Substanz,	8.308 mg CO ₂	2.950 mg H ₂ O
(S 45)	1.352 mg Substanz,	0.351 ccm N ₂ bei 25° und 722 Torr	
C ₂₆ H ₄₆ N ₁₀ (498.7)	Ber. C 62.61	H 9.29	N 28.09
	Gef. C 62.58	H 9.11	N 28.25

6. 1-Cyclohexyl-5-(α-piperidino-isopropyl)-tetrazol (XXVI, f)

2.55 g (30 mMol) Piperidin, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 30 ccm Aceton, 10 ccm Methanol und 19.5 ccm (25 mMol) 5.5proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure werden zusammengegeben und 5 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt analog D, 3b. Als Rückstand verbleiben 6.91 g eines farblosen Produkts vom Schmp. 125-128°. Durch Umkristallisation aus Benzol/Petroläther (1+3) erhält man 6.46 g (93% d.Th.) farblose, feine Kristallnadeln vom Schmp. 127-128°.

Analyse:

(S 35)	3.350 mg Substanz,	8.008 mg CO ₂	2.870 mg H ₂ O
(S 35)	3.215 mg Substanz,	0.755 ccm N ₂ bei 24° und 705 Torr	
C ₁₅ H ₂₇ N ₅ (277.4)	Ber. C 64.95	H 9.81	N 25.25
	Gef. C 65.23	H 9.58	N 25.03

7. 1-Cyclohexyl-5-[α-(4-methoxy-anilino)-isopropyl]-tetrazol (XXVI, g)

3.69 g (30 mMol) p-Anisidin, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 30 ccm Aceton, 10 ccm Methanol und 19.5 ccm (25 mMol) 5.5proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure werden zusammengegeben, 12 Tage bei 20-25° stehen gelassen und analog Versuch D, 3b aufgearbeitet. Als Rückstand bleiben 7.88 g Substanz vom Schmp. 124-128°. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (2+1) erhält man 7.10 g (90% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 130-132°.

Analyse:

(S 48)	3.461 mg Substanz,	8.234 mg CO ₂	2.580 mg H ₂ O
(S 48)	1.550 mg Substanz,	0.311 ccm N ₂ bei 22° und 722 Torr	

C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O (315.4)	Ber. C 64.73	H 7.99	N 22.20
	Gef. C 64.92	H 8.34	N 22.05

8. 1-Cyclohexyl-5-(1-morpholino-1-phenyl-äthyl)-tetrazol

a. Aus Morpholin, Acetophenon, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (XXVI, h)

5.22 g (60 mMol) Morpholin, 7.20 g (60 mMol) Acetophenon, 5.99 g (55 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 32.4 ccm (55 mMol) 7.3proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure werden in 45 ccm Methanol gelöst und 3 Wochen bei 20-25° stehen gelassen. Bereits ausgeschiedene Kristalle saugt man ab und arbeitet die Mutterlauge analog D, 3b auf. Rohausbeute: 13.31 g vom Schmp. 195-203°. Die Umkristallisation aus Benzol ergibt 9.41 g (50% d.Th.) farblose, grobe, rautenförmige Kristalle vom Schmp. 213-215° (Zers.).

Analyse:

(S 42)	3.252 mg Substanz,	8.010 mg CO ₂	2.310 mg H ₂ O
(S 42)	2.488 mg Substanz,	0.467 ccm N ₂ bei 22° und 722 Torr	

C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O (341.5)	Ber. C 66.84	H 7.97	N 20.50
	Gef. C 67.22	H 7.95	N 20.63

b. Aus 1-Morpholino-1-phenyl-äthylen, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (XXVI, p)

Analog einer von D.G.NORTON und Mitarbeiter¹² angegebenen Vorschrift werden 90.11 g (0.75 Mol) Acetophenon mit 87.12 g (1 Mol) Morpholin und 50 ccm Benzol 12 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Anschließend zieht man das Benzol und die überschüssige Komponente im Wasserstrahlvakuum ab und destilliert den Rückstand bei 1 Torr, Sdp. 108-111°. Die Ausbeute beträgt 89.24 g (64% d.Th.).

3.01 g (15 mMol) 1-Morpholino-1-phenyl-äthylen und 1.63 g (15 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 5 ccm Methanol, werden unter Umschütteln und Eiskühlung mit 8.84 ccm (15 mMol) 7.3proz. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure versetzt. Die Reaktionsdauer beträgt 15 Min.. Nach Abziehen der Lösungsmittel, verbleiben 4.81 g eines festen, braunen Produkts, das in Benzol gelöst und mit Aktivkohle gekocht wird. Beim Einengen der filtrierten Lösung, scheiden sich 4.42 g (86% d.Th.) farblose Kristalle ab. Schmp. 213-215°.

9. 1-Cyclohexyl-5-(α -morpholino- β -phenyl-isopropyl)-tetrazol

a. Aus Morpholin, Methylbenzylketon, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoff-wasserstoffsäure (XXVI, i)

2.61 g (30 mMol) Morpholin, 4.02 g (30 mMol) Methylbenzylketon, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 14.7 ccm (25 mMol) 7.3proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 25 ccm Methanol werden zusammengegeben und 72 Stdn. bei 20-25° stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt analog D, 3b. Rohausbeute: 8.51 g; Rohschmp. 150-178°. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (3+1) wird die Substanz gereinigt. Ausbeute: 6.12 g (69% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 189-191°.

Analyse:

(S 40)	2.954 mg Substanz,	7.332 mg CO ₂	2.180 mg H ₂ O
(S 40)	3.130 mg Substanz,	0.566 ccm N ₂ bei 25° und 722 Torr	

C ₂₀ H ₂₉ N ₅ O (355.5)	Ber. C 67.58	H 8.22	N 19.70
	Gef. C 67.73	H 8.26	N 19.68

b. Aus 2-Morpholino-1-phenyl-propen-(1), Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoff-wasserstoffsäure (XXVI, q)

Analog einer von D.G.NORTON und Mitarbeiter ¹² angegebenen Vorschrift, werden 100.6 g (0.75 Mol) Methylbenzylketon mit 87.12 g (1 Mol) Morpholin und 50 ccm Benzol 8 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Anschließend zieht man das Benzol und die überschüssige Komponente i.Vak. bei 1 Torr ab. Der feste Rückstand wird aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 80.56 g (53% d.Th.); Schmp. 61-63°. Die farblosen Kristalle sind luftempfindlich.

6.09 g (30 mMol) 2-Morpholino-1-phenyl-propen-(1), 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 10 ccm Methanol werden unter Umschütteln mit 14.7 ccm (25 mMol) 7.3proz. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure versetzt und anschließend 5 Stdn. bei 20-25° stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt analog D, 3b. Es verbleiben 8.41 g Rohprodukt vom Schmp. 185-189°, das durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (3+1) gereinigt wird. Ausbeute: 7.72 g (87% d.Th.); Schmp. 189-191°.

10. 1-Cyclohexyl-5-(1-n-propylamino-2-methyl-propyl)-tetrazol

a. Aus Isobutyraldehyd-n-propylimid ¹¹, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid (XXVI, k)

3.40 g (30 mMol) Isobutyraldehyd-n-propylimid, 1.95 g (30 mMol) Natriumazid und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 15 ccm Wasser und 40 ccm

Aceton gelöst und unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 5 Min. mit 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure versetzt. Anschliessend wird noch 18 Stdn. bei ca. 20° gerührt und das Reaktionsgemisch analog D, 1a aufgearbeitet. Als Rückstand bleibt ein gelbbraunes Öl, das teilweise erstarrt, sich aber nicht umkristallisieren lässt. Man löst es in 25 ccm Benzol, schüttelt es dreimal mit je 15 ccm 2n Salzsäure aus und verwirft die benzolische Lösung der Neutralstoffe. Die wässrig saure Lösung wird mit 10 ccm 40proz. Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 15 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten Methylenchloridauszüge über wasserfreiem Kaliumcarbonat und zieht das Lösungsmittel ab. Es verbleiben 4.41 g eines Kristallbreis. Die Tieftemperaturumkristallisation aus Petroläther ergibt 3.51 g (53% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 55-57°.

Analyse:

(S 25)	2.848 mg Substanz,	6.610 mg CO ₂	2.630 mg H ₂ O
(S 32)	2.538 mg Substanz,	0.617 ccm N ₂ bei 26° und 722 Torr	
C ₁₄ H ₂₇ N ₅ (265.4)	Ber. C 63.36	H 10.26	N 26.39
	Gef. C 63.34	H 10.33	N 26.36

b. Aus Isobutyraldehyd-n-propylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (XXVI, k)

3.40 g (30 mMol) Isobutyraldehyd-n-propylimid und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 20 ccm Methanol gelöst und unter Umschütteln und Eiskühlung innerhalb von 5 Min. mit 19.5 ccm (25 mMol) 5.5proz. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure versetzt. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch noch 30 Min. bei 20-25° stehen und arbeitet analog D, 3b auf. Das zurückbleibende Öl (6.49 g) ist nach 5stdg. Stehen grösstenteils durchkristallisiert. Durch Tieftemperaturumkristallisation erhält man 4.86 g (73% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 55-57°.

11. 1-Cyclohexyl-5-(α-isopropylamino-isopropyl)-tetrazol

a. Aus Aceton-isopropylimid¹², Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid (XXVI, m)

2.97 g (30 mMol) Aceton-isopropylimid, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 1.95 g (30 mMol) Natriumazid, 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure, 15 ccm Wasser und 30 ccm Aceton werden analog D, 1a umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 70 Stdn.. Der teilweise feste Rückstand wird durch Tieftemperaturumkristallisation aus Petroläther gereinigt. Ausbeute: 2.76 g (44% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 62-63°.

Analyse:

(S 17)	3.828 mg Substanz,	8.720 mg CO ₂	3.370 mg H ₂ O
(S 17)	2.493 mg Substanz,	0.657 ccm N ₂ bei 27° und 720 Torr	
C ₁₃ H ₂₅ N ₅ (251.4)	Ber. C 62.11	H 10.02	N 27.86
	Gef. C 62.16	H 9.85	N 28.11

b. Aus Aceton-isopropylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (XXVI, m)

2.97 g (30 mMol) Aceton-isopropylimid, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 19.5 ccm (25 mMol) 5.5proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 10 ccm Methanol werden analog D, 3b umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 15 Stdn. . Rohausbeute: 5.81 g vom Schmp. 53-57°. Die Reinigung erfolgt durch Aufkochen mit Aktivkohle und Tieftemperaturumkristallisation aus Petroläther. Ausbeute: 5.18 g (82% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 62-63°.

12. 1-Cyclohexyl-5-(1-n-butyylimino-cyclohexyl-(1))-tetrazol

a. Aus Cyclohexanon-n-butyylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumazid (XXVI, n)

Analog einer von D.G.NORTON und Mitarbeiter ¹² angegebenen Vorschrift werden 98.1 g (1 Mol) Cyclohexanon mit 71.1 g (1 Mol) n-Butylamin und 60 ccm Benzol 5 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand destilliert. Das Cyclohexanon-n-butyylimid geht bei 95° und 1 Torr als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute: 126.7 g (75% d.Th.)

4.60 g (30 mMol) Cyclohexanon-n-butyylimid, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 1.95 g (30 mMol) Natriumazid, 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure, 15 ccm Wasser und 30 ccm Aceton werden analog D, 1a umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 12 Stdn. . Das Rohprodukt (5.98 g) wird durch Umkristallisation aus Petroläther gereinigt. Ausbeute: 5.21 g (68% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 107-109°.

Analyse:

(S 27)	3.327 mg Substanz,	8.160 mg CO ₂	3.100 mg H ₂ O
(S 27)	3.657 mg Substanz,	0.762 ccm N ₂ bei 24° und 724 Torr	
C ₁₇ H ₃₁ N ₅ (305.5)	Ber. C 66.62	H 10.20	N 22.85
	Gef. C 66.93	H 10.42	N 22.81

b. Aus Cyclohexanon-n-butyylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (XXVI, n)

4.60 g (30 mMol) Cyclohexanon-n-butyylimid, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 19.5 ccm (25 mMol) 5.5proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 20 ccm Methanol werden analog D, 3b umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionsdauer beträgt 10 Min. . Das Rohprodukt (7.56 g) hat einen Schmp. von 102-105° und kann durch Umkristallisation aus Petroläther gereinigt werden. Ausbeute: 7.01 g (92% d.Th.) vom Schmp. 107-109°.

13. 1-Cyclohexyl-5-(1-piperidino-cyclohexyl-(1))-tetrazol (XXVI, o)

4.96 g (30 mMol) Piperidino-cyclohexen-(1) ¹³, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 19.5 ccm (25 mMol) 5.5proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 10 ccm Methanol werden analog D, 3b umgesetzt und aufgearbeitet. Durch Umkristallisation des Rohprodukts aus Petroläther erhält man 6.06 g (76% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 149-150°.

Analyse:

(S 33)	3.085 mg Substanz,	7.727 mg CO ₂	2.760 mg H ₂ O
(S 33)	4.186 mg Substanz,	0.837 ccm N ₂ bei 25° und 722 Torr	
C ₁₈ H ₃₁ N ₅ (317.5)	Ber. C 68.10	H 9.84	N 22.06
	Gef. C 68.36	H 10.01	N 21.76

14. 1-(2.6-Dimethyl-phenyl)-5-(tert.-butylaminomethyl)-tetrazol (XXX, a)

5.10 g (60 mMol) Formaldehyd-tert.-butylimid ¹⁴, 7.20 g (55 mMol) 2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid, 32.4 ccm (55 mMol) 7.3proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 30 ccm Methanol werden zusammengegeben und bei 20-25° 15 Stdn. stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt analog D, 3b. Das Rohprodukt (12.71 g) hat einen Schmp. von 71-79°. Dreimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1+5) ergibt 9.55 g (75% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 78-81°.

Analyse:

(S 39)	3.669 mg Substanz,	8.730 mg CO ₂	2.730 mg H ₂ O
(S 39)	3.390 mg Substanz,	0.831 ccm N ₂ bei 25° und 723 Torr	
C ₁₄ H ₂₁ N ₅ (259.4)	Ber. C 64.84	H 8.16	N 27.00
	Gef. C 64.93	H 8.32	N 26.67

15. 1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-5-(1-piperidino-2-methyl-propyl)-tetrazol (XXX, b)

5.10 g (60 mMol) Piperidin, 4.32 g (60 mMol) Isobutyraldehyd, 6.56 g (50 mMol) 2,6-Dimethyl-phenyl-isocyanid, 30.6 ccm (50 mMol) 7.3proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 30 ccm Methanol werden zusammengegeben und 5 Stdn. bei 20.25° stehen gelassen. Anschliessend wird analog D, 3b aufgearbeitet. Das Rohprodukt (15.41 g) hat einen Schmp. von 123-126°. Durch Umkristallisation aus Benzol/Petroläther (1+2) erhält man 14.86 g (95% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 126-127°.

Analyse:

(S 41)	3.580 mg Substanz,	9.062 mg CO ₂	2.830 mg H ₂ O
(S 41)	2.695 mg Substanz,	0.548 ccm N ₂ bei 23° und 718 Torr	

C ₁₈ H ₂₇ N ₅ (313.5)	Ber. C 68.98	H 8.68	N 22.34
	Gef. C 69.08	H 8.84	N 22.15

16. 1-Cyclohexyl-5-(1- α -pyridylamino-2-methyl-propyl)-tetrazol (XXVI, d)

2.82 g (30 mMol) 2-Amino-pyridin, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd, 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 19.5 ccm (25 mMol) 5.5proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 10 ccm Methanol werden analog D, 3b zusammengegeben und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 2 Stdn. . Rohausbeute: 7.31 g vom Schmp. 85-95°. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1+10) lässt sich die Substanz reinigen. Ausbeute: 4.80 g (64% d.Th.) eines farblosen mikrokristallinen Pulvers vom Schmp. 166-168°.

Analyse:

(S 44)	3.022 mg Substanz,	7.108 mg CO ₂	2.270 mg H ₂ O
(S 44)	1.836 mg Substanz,	0.465 ccm N ₂ bei 26° und 733 Torr	

C ₁₆ H ₂₄ N ₆ (300.4)	Ber. C 63.98	H 8.05	N 27.98
	Gef. C 64.19	H 8.41	N 27.89

E. Hydantoin-imide

1-n-Butyl-5-isopropyl-1,3-imidazolidin-2,4-di-on-4-cyclohexylimid (XXXI)

2.19 g (30 mMol) n-Butylamin in 30 ccm Aceton und 10 ccm Wasser werden mit 3.00 ccm (30 mMol) 10n Salzsäure, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd und einer Lösung von 2.43 g (30 mMol) Kaliumcyanat in 15 ccm Wasser versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung gibt man nun 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid zu und rührt das Reaktionsgemisch noch 5 Stdn. bei ca. 20°. Ausgefallenes Produkt wird abgetrennt, das Aceton der Reaktionslösung bei 150-200 Torr abgezogen,

wobei sich weiteres Reaktionsprodukt abscheidet. Rohausbeute: 6.28 g; Rohschmp. 129-133°. Durch Umkristallisation aus Petroläther erhält man 5.93 g (85% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 130-132°.

Analyse:

(S 22)	3.053 mg Substanz,	7.690 mg CO ₂	2.920 mg H ₂ O
(S 22)	3.442 mg Substanz,	0.470 ccm N ₂ bei 22° und 714 Torr	
 C ₁₆ H ₂₉ N ₃ O (279.4)			
	Ber. C 68.77	H 10.46	N 15.04
	Gef. C 68.74	H 10.70	N 14.84

F. Rhodanid als nucleophile Komponente

1. 1.5-Diisopropyl-2-thioketo-3-imidazolidinon-(4)-cyclohexylimid (XXXII)

2.85 g (30 mMol) Isopropylamin-hydrochlorid werden in 10 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2.91 g (30 mMol) Kaliumrhodanid in 20 ccm Methanol versetzt. In die zur Entfernung des Kaliumchlorids filtrierte Lösung gibt man 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd und unter Umschütteln und teilweiser Eiskühlung 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid. Nach 5stdg. Stehen wird das Reaktionsgemisch bei 150-200 Torr grösstenteils eingeeengt, wobei sich farblose Kristallnadeln abscheiden. Ausbeute: 5.85 g (83% d.Th.); Schmp. 70-73° (unter Gasentwicklung).

2. Umsetzung von Piperidin-hydrochlorid mit Formaldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Kaliumrhodanid (XXXIII)

3.33 g (30 mMol) Piperidin-hydrochlorid, 7.31 g (75 mMol) Kaliumrhodanid, 3.00 ccm (30 mMol) 10m wässrige Formaldehydlösung werden in 20 ccm Wasser und 10 ccm Aceton gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach kurzer Zeit fällt ein gelber Niederschlag aus, der nach 2 Stdn. abgesaugt wird. Aus dem eingeeengten Filtrat kann noch eine geringe Menge Reaktionsprodukt gewonnen werden. Rohausbeute: 7.51 g vom Schmp. 140-155°. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man 6.29 g (78% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 170-174° (unter Zersetzung).

G. Einfache α -Acylamino-carbonsäureamide

1. Formyl-valin-cyclohexylamid (XXXIV, a)

3.15 g (50 mMol) Ammoniumformiat, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 20 ccm Methanol und 5 ccm Wasser gelöst und 8 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein Teil des Reaktionsproduktes bereits kristallin ab. Nach Absaugen des auskristallisierten Anteils, engt man das Filtrat auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens ein, wobei sich noch weiteres Reaktionsprodukt abscheidet. Rohausbeute: 3.04 g vom Schmp. 190-193°. Die Umkristallisation aus Methanol ergibt 2.76 g (49% d.Th.) farblose, feine Nadeln vom Schmp. 199-200°.

Analyse:

(S 12)	3.412 mg Substanz,	7.950 mg CO ₂	2.990 mg H ₂ O
(S 12)	2.207 mg Substanz,	0.360 ccm N ₂ bei 22° und 724 Torr	

C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ (226.3)	Ber. C 63.69	H 9.80	N 12.38
	Gef. C 63.58	H 9.80	N 12.37

2. Acetyl-valin-cyclohexylamid (XXXIV, b)

3.85 g (50 mMol) Ammoniumacetat, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 20 ccm Methanol und 5 ccm Wasser gelöst und 10 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog G, 1. Man erhält 3.32 g Rohprodukt vom Schmp. 229-231°. Das Produkt lässt sich durch Umkristallisation aus Methanol reinigen. Ausbeute: 3.11 g (52% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 230-231°.

Analyse:

(S 9)	3.548 mg Substanz,	8.439 mg CO ₂	3.270 mg H ₂ O
(S 9)	2.655 mg Substanz,	0.279 ccm N ₂ bei 23° und 718 Torr	

C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O ₂ (240.4)	Ber. C 64.97	H 10.06	N 11.66
	Gef. C 64.91	H 10.31	N 11.45

In Anlehnung an eine von D.A.JOHNSON und Mitarbeiter¹⁵ angegebene Vorschrift werden 3.18 g (20 mMol) d,1-Acetylvalin und 2.02 g (20 mMol) Triäthylamin in 50 ccm Methylenchlorid gelöst und bei 0° mit 2.16 g (20 mMol) Chlorameisensäure-äthylester versetzt. In diese Lösung des gemischten Anhydrids gibt man unter Eiskühlung eine Lösung von 1.98 g (20 mMol) Cyclohexylamin in 20 ccm Methylenchlorid. Nach 1stdg. Stehen wird die Methylenchlorid-Lösung dreimal mit je 15 ccm Wasser ausgeschüttelt, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und eingeeengt. Der farblose Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 3.36 g (70% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 230-231°. Die Substanz ist laut Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum mit dem Produkt XXXIV, b identisch.

3. Acetyl-glycyl-valin-cyclohexylamid (XXXIV, c)

Eine Lösung von 4.02 g (30 mMol) Ammonium-acetyl-glycinat, 3.27 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 20 ccm abs. Methanol, wird unter Umschütteln und Eiskühlung mit 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd versetzt. Nach 16stdg. Stehen bei 20-25° saugt man die abgeschiedenen Kristalle ab und engt das Filtrat i.Vak. ein, wobei eine weitere, geringe Menge des Reaktionsproduktes anfällt. Rohausbeute: 4.02 g vom Schmp. 235-241° (Dunkelfärbung). Das Rohprodukt lässt sich durch Umkristallisation aus Äthanol reinigen. Ausbeute: 3.56 g (40% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 243-244°.

Analyse:

(S 65)	3.114 mg Substanz,	6.904 mg CO ₂	2.610 mg H ₂ O
(S 65)	2.906 mg Substanz,	0.369 ccm N ₂ bei 27° und 729 Torr.	

C ₁₅ H ₂₇ N ₃ O ₃ (297.4)	Ber. C 60.58	H 9.15	N 14.13
	Gef. C 60.50	H 9.38	N 13.86

4. Phthaloyl-glycyl-valin-tert.-butylamid (XXXIV, d)

In einem mit Rückflusskühler, Rührer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben werden 1.08 g (15 mMol) Isobutyraldehyd und 1.25 g (15 mMol) tert.-Butylisocyanid in 20 ccm Methanol gelöst und bei einer Badtemperatur von 80°, innerhalb von 30 Min. mit einer Suspension von 3.33 g (15 mMol) Ammonium-N-phthalylglycinat in 40 ccm Methanol versetzt. Nach 4 Stdn. ist die Reaktion beendet. Die Aufarbeitung erfolgt analog G, 1. Rohausbeute: 4.41 g; Rohschmp. 283-287°. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Äthanol. Ausbeute: 3.91 g (72% d.Th.) farblose Mikrokristalle vom Schmp. 286-288°.

Analyse:

(S 70)	2.828 mg Substanz,	6.580 mg CO ₂	1.810 mg H ₂ O
(S 70)	3.857 mg Substanz,	0.408 ccm N ₂ bei 23° und 717 Torr	

C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ (359.4)	Ber. C 63.49	H 7.01	N 11.69
	Gef. C 63.49	H 7.16	N 11.44

5. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-äthylamin (XXXIV, e)

3.51 g (30 mMol) N-Acetyl-glycin werden in 20 ccm Methanol gelöst, mit 3.21 g (30 mMol) Benzylamin und 1.65 g (30 mMol) Äthyl-isocyanid versetzt. Unter Umschütteln und Eiskühlung tropft man nun 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd zu und lässt das Reaktionsgemisch anschliessend noch 3 Stdn. bei 20-25° stehen. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. verbleiben 9.82 g eines farblosen, harzigen Rückstandes, der nach Übersichten mit 15 ccm Petroläther und einigen Tropfen Benzol innerhalb von 2 Tagen durchkristallisiert. Rohschmp. 62-78°.

Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Essigester gereinigt. Ausbeute: 7.84 g (78% d.Th.) farblose Mikrokristalle vom Schmp. 118-120°.

Analyse:

(S 62)	2.838 mg Substanz,	6.760 mg CO ₂	2.110 mg H ₂ O
(S 62)	2.726 mg Substanz,	0.313 ccm N ₂ bei 26° und 718 Torr	

C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ (333.4)	Ber. C 64.79	H 8.16	N 12.60
	Gef. C 65.00	H 8.32	N 12.38

6. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-isopropylamin (XXXIV, f)

Analog G, 5 erhält man aus 3.51 g (30 mMol) N-Acetylglycin, 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 2.07 g (30 mMol) Isopropyl-isocyanid und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd nach 4stdg. Stehen bei 20-25° ein glasiges Rohprodukt, das durch Übersichten mit Petroläther und einigen Tropfen Benzol innerhalb 10 Stdn. durchkristallisiert. Rohausbeute: 10.35 g; Rohschmp. 130-136°. Nach Umkristallisation aus Essigester: Schmp. 137-139°; Ausbeute: 9.55 g (92% d.Th.).

Analyse:

(S 63)	2.750 mg Substanz,	6.596 mg CO ₂	2.130 mg H ₂ O
(S 63)	3.544 mg Substanz,	0.386 ccm N ₂ bei 25° und 718 Torr	

C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃ (347.5)	Ber. C 65.68	H 8.41	N 12.09
	Ber. C 65.45	H 8.67	N 11.79

7. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-n-butylamin (XXXIV, g)

Analog G, 5 erhält man aus 3.51 g (30 mMol) N-Acetylglycin, 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 2.49 g (30 mMol) n-Butyl-isocyanid und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd nach 30 Min. Stehen bei 20-25° einen gelblichen, harzigen Rückstand, der durch Übersichten mit Petroläther und einigen Tropfen Benzol innerhalb 15 Stdn. durchkristallisiert. Rohausbeute: 10.10 g; Rohschmp. 108-125°. Das Rohprodukt lässt sich durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser (2+1) reinigen. Ausbeute: 9.09 g (85% d.Th.) eines farblosen mikrokristallinen Pulvers vom Schmp. 129-131°.

Analyse:

(S 60)	3.210 mg Substanz,	7.838 mg CO ₂	2.530 mg H ₂ O
(S 60)	3.109 mg Substanz,	0.329 ccm N ₂ bei 27° und 729 Torr	

C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₃ (361.5)	Ber. C 66.45	H 8.64	N 11.63
	Gef. C 66.63	H 8.81	N 11.55

8. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-tert.-butylamin (XXXIV, h)

3.51 g (30 mMol) N-Acetylglycin, 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 2.49 g (30 mMol) tert.-Butyl-isocyanid und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd werden analog G, 5 umgesetzt. Nach 15 Stdn. Stehen bei 20-25° ist der grösste Teil des Reaktionsproduktes bereits auskristallisiert. Man saugt die Kristallmasse ab und engt das Filtrat i. Vak. ein, wobei sich nochmals eine geringe Menge des Produkts abscheidet. Rohausbeute: 10.50 g vom Schmp. 190-193°. Umkristallisieren aus Essigester/Methanol (3+1) ergibt 10.10 g (94% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 191-193°.

Analyse:

(S 59)	2.912 mg Substanz,	7.068 mg CO ₂	2.270 mg H ₂ O
(S 59)	3.611 mg Substanz,	0.388 ccm N ₂ bei 25° und 713 Torr	

C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₃ (361.5)	Ber. C 66.45	H 8.64	N 11.63
	Gef. C 66.24	H 8.72	N 11.55

9. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-cyclohexylamin (XXXIV, i)

Analog G, 5 erhält man aus 3.51 g (30 mMol) N-Acetylglycin, 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 3.27 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd nach 45 Min. Stehen bei 20-25° einen glasigen Rückstand, der durch Anreiben mit Petroläther zum Kristallisieren gebracht wird. Rohausbeute: 11.50 g; Rohschmp. 139-143°. Die Umkristallisation aus Methanol/Wasser (2+1) ergibt 11.05 g (95% d.Th.) farblose Mikrokristalle vom Schmp. 143-145°.

Analyse:

(S 58)	3.101 mg Substanz,	7.765 mg CO ₂	2.450 mg H ₂ O
(S 58)	4.556 mg Substanz,	0.457 ccm N ₂ bei 25° und 714 Torr	

C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₃ (337.5)	Ber. C 68.19	H 8.61	N 10.84
	Gef. C 68.33	H 8.84	N 10.79

10. Acetyl-glycyl-N-benzyl-valyl-benzylamin (XXXIV, j)

Analog G, 5 erhält man aus 3.51 g (30 mMol) N-Acetylglycin, 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 3.51 g (30 mMol) Benzyl-isocyanid und 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd nach 24stdg. Stehen einen festen amorphen Rückstand, der beim Anreiben mit Petroläther kristallisiert. Rohausbeute: 12.51 g vom Schmp. 140-146°. Die Umkristallisation aus Essigester ergibt 11.25 g (95% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 147-149°.

Analyse:

(S 61)	3.346 mg Substanz,	8.528 mg CO ₂	2.230 mg H ₂ O
(S 61)	3.561 mg Substanz,	0.344 ccm N ₂ bei 28° und 727 Torr	

C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₃ (395.5)	Ber. C 69.85	H 7.39	N 10.62
	Gef. C 69.55	H 7.46	N 10.48

11. N-Phenylacetyl-N-tert.-butyl-glycin-cyclohexylamid (XXXIV, k)

2.55 g (30 mMol) Formaldehyd-tert.-butylimid ¹⁴ und 3.27 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 15 ccm trockenem Benzol gelöst und unter Umschütteln und Eiskühlung mit einer Lösung von 4.08 g (30 mMol) Phenylessigsäure in 10 ccm trockenem Benzol versetzt. Nach 5stdg. Stehen bei 20-25° ist die Reaktion beendet und der grösste Teil des Reaktionsproduktes kristallin abgeschieden. Man saugt die Kristalle ab und engt das Filtrat i.Vak. ein, wobei sich nochmals eine geringe Menge Reaktionsprodukt abscheidet. Rohausbeute: 7.79 g vom Schmp.: 159-166°. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Essigester. Ausbeute: 7.18 g (72% d.Th.) vom Schmp. 165-167°.

Analyse:

(S 55)	2.501 mg Substanz,	6.668 mg CO ₂	2.030 mg H ₂ O
(S 55)	2.995 mg Substanz,	0.239 ccm N ₂ bei 24° und 708 Torr	

C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂ (330.5)	Ber. C 72.69	H 9.15	N 8.48
	Gef. C 72.76	H 9.08	N 8.54

12. N-Benzoyl-N-n-propyl-valin-cyclohexylamid (XXXIV, l)

Analog G, 11 werden 3.40 g (30 mMol) Isobutyraldehyd-n-propylimid ¹¹, 3.27 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid mit 3.66 g (30 mMol) Benzoesäure umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach 3tägigem Stehen bei 20-25° und ergibt 10.31 g eines klaren, gelblichen Harzes, das beim Anreiben mit Petroläther kristallisiert. Rohschmp. 93-97°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (2+1) erhält man 8.32 g (80% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 97-99°.

Analyse:

(S 54)	3.565 mg Substanz,	9.538 mg CO ₂	3.000 mg H ₂ O
(S 54)	3.170 mg Substanz,	0.243 ccm N ₂ bei 25° und 708 Torr	

C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₂ (344.5)	Ber. C 73.22	H 9.36	N 8.13
	Gef. C 73.01	H 9.41	N 8.18

13. N-Acetyl-N-cyclohexyl-phenylglycin-cyclohexylamid (XXXIV, m)

Analog einer von D.G. NORTON und Mitarbeiter ¹² angegebenen Vorschrift werden 53.1 g (0.5 Mol) Benzaldehyd mit 49.5 g (0.5 Mol) Cyclohexylamin und 60 ccm Benzol 8 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert. Das Benzaldehyd-cyclohexylimid geht bei 104° und 0.1 Torr als farblose Flüssigkeit über.

Analog G, 11 werden 5.62 g (30 mMol) Benzaldehyd-cyclohexylimid, 2.73 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 1.80 g (30 mMol) Essigsäure in 10 ccm Methanol umgesetzt und nach 24stdg. Stehen bei 20-25° aufgearbeitet. Rohausbeute: 8.11 g; Rohschmp. 143-148°. Die Umkristallisation aus Benzol/Cyclohexan (1+1) ergibt 7.04 g (79% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 150-151°.

Analyse:

(S 3)	2.863 mg Substanz,	7.768 mg CO ₂	2.330 mg H ₂ O
(S 3)	3.240 mg Substanz,	0.226 ccm N ₂ bei 24° und 730 Torr	

C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂ (356.5)	Ber. C 74.12	H 9.04	N 7.86
	Gef. C 74.04	H 9.11	N 7.70

14. Chloracetyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure-cyclohexylamid (XXXIV, n)

a. Aus n-Butylamin, Cyclohexanon, Cyclohexyl-isocyanid und Chloressigsäure

Analog G, 11 werden 2.19 g (30 mMol) n-Butylamin, 2.94 g (30 mMol) Cyclohexanon, 3.27 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 2.48 g (30 mMol) Chloressigsäure in 30 ccm trockenem Benzol umgesetzt und nach 8tägigem Stehen bei 20-25° aufgearbeitet. Rohausbeute: 10.77 g vom Schmp. 129-138°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man 8.02 g (73% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 152-153°.

Analyse:

(S 52)	2.381 mg Substanz,	5.560 mg CO ₂	1.990 mg H ₂ O
(S 52)	3.253 mg Substanz,	0.231 ccm N ₂ bei 24° und 710 Torr	

C ₁₉ H ₃₃ ClN ₂ O ₂ (356.9)	Ber. C 63.93	H 9.32	N 7.85
	Gef. C 63.72	H 9.35	N 7.62

b. Aus Cyclohexanon-n-butylimid, Cyclohexyl-isocyanid und Chloressigsäure

Analog G, 11 werden 4.59 g (30 mMol) Cyclohexanon-n-butylimid, 3.27 g Cyclohexyl-isocyanid und 2.48 g (30 mMol) Chloressigsäure in 30 ccm trockenem Benzol umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 45 Min. .

Rohausbeute: 10.55 g vom Schmp. 145-150°. Die Umkristallisation erfolgt aus Methanol. Ausbeute: 10.21 g (93% d.Th.) vom Schmp. 152-153°.

15. Trifluoracetyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure-2,6-dimethylanilid
(XXXIV, o)

Analog G, 11 werden 4.59 g (30 mMol) Cyclohexanon-n-butylimid, 3.93 g (30 mMol) 2,6-Dimethyl-phenyl-isocyanid und 3.42 g (30 mMol) Trifluoressigsäure in 40 ccm trockenem Benzol umgesetzt und nach 2wöchigem Stehen bei ca. 20° aufgearbeitet. Rohausbeute: 11.35 g; Rohschmp.: 113-120°. Bei Umkristallisation aus Dioxan/Wasser (4+1) steigt der Schmp. auf 126-129°. Die weitere Umkristallisation erfolgt aus Dioxan. Ausbeute: 10.05 g (84% d.Th.); Schmp. 129-130°.

Analyse:

(S 57)	4.479 mg Substanz,	10.349 mg CO ₂	2.978 mg H ₂ O
(S 57)	3.520 mg Substanz,	0.226 ccm N ₂ bei 26° und 714 Torr	

C ₂₁ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₂ (398.5)	Ber. C 63.30	H 7.33	N 7.03
	Gef. C 62.97	H 7.32	N 6.89

16. Formylglycyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure-cyclohexylamid
(XXXIV, q)

4.59 g (30 mMol) Cyclohexanon-n-butylimid und 3.27 g (30 mMol) Cyclohexylisocyanid werden in 15 ccm Methanol gelöst und unter Umschütteln und Eiskühlung mit einer Suspension von 3.09 g (30 mMol) N-Formyl-glycin in 15 ccm Methanol versetzt. Nach 24stdg. Stehen bei ca. 20° erfolgt die Aufarbeitung analog G, 11. Rohausbeute: 10.96 vom Schmp. 134-136°. Die Umkristallisation aus Benzol ergibt 10.41 g (95% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 137-138°.

Analyse:

(S 51)	3.279 mg Substanz,	7.898 mg CO ₂	2.760 mg H ₂ O
(S 51)	2.951 mg Substanz,	0.304 ccm N ₂ bei 26° und 728 Torr	

C ₂₀ H ₃₅ N ₃ O ₃ (365.5)	Ber. C 65.72	H 9.65	N 11.50
	Gef. C 65.73	H 9.42	N 11.27

17. Formylglycyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylamid
(XXXIV, p)

Analog G, 16 werden 4.59 g (30 mMol) Cyclohexanon-n-butylimid, 2.49 g (30 mMol) tert.-Butyl-isocyanid und 3.09 g (30 mMol) N-Formylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 72 Stdn. Rohausbeute: 8.14 g; Rohschmp. 143-146°. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man 7.61 g (75% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 145-147°.

Analyse:

(S 53)	2.941 mg Substanz,	6.892 mg CO ₂	2.500 mg H ₂ O
(S 53)	2.896 mg Substanz,	0.334 ccm N ₂ bei 26° und 708 Torr	
C ₁₈ H ₃₃ N ₃ O ₃ (339.5)	Ber. C 63.69	H 9.79	N 12.38
	Gef. C 63.95	H 9.51	N 12.27

18. Acetylvalyl-1-n-butylamino-cyclohexan-1-carbonsäure-cyclohexylamid
(XXXIV, r)

Analog G, 16 werden 4.59 g (30 mMol) Cyclohexanon-n-butylimid, 3.27 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 4.77 g (30 mMol) N-Acetylvalin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 5 Tage. Man erhält als Rohprodukt ein dunkelgrünes Harz, das durch Anreiben mit Petroläther zum Kristallisieren gebracht wird. Rohausbeute: 12.13 g; Rohschmp. 123-132°. Durch Umkristallisieren aus Di-n-butyläther lässt sich die Substanz reinigen. Ausbeute: 11.49 g (91% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 133-135°.

Analyse:

(S 56)	3.100 mg Substanz,	7.829 mg CO ₂	2.830 mg H ₂ O
(S 56)	3.090 mg Substanz,	0.289 ccm N ₂ bei 26° und 715 Torr	
C ₂₄ H ₄₃ N ₃ O ₃ (421.6)	Ber. C 68.37	H 10.28	N 9.97
	Gef. C 68.92	H 10.21	N 10.05

H. Tripeptidderivate

1. Acetyl-glycyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVI, a)

3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd und 4.23 g (30 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester ^{*)} werden in 10 ccm Methanol gelöst und unter Umschütteln und Eiskühlung mit 3.51 g (30 mMol) N-Acetyl-glycin in 20 ccm Methanol versetzt. Nach 40 Min. Stehen bei ca. 20° ist die Reaktion beendet. Nach dem Einengen i.Vak. hinterbleibt ein amorpher Rückstand der mit Petroläther und einigen Tropfen Benzol überschichtet wird und nach 2tägigem Stehen durchkristallisiert. Rohausbeute: 12.22 g; Rohschmp. 140-154°. Nach der Umkristallisation aus Methanol/Wasser (3+1) erhält man 11.10 g (88% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 158-161°.

Analyse:

(S 64)	3.270 mg Substanz,	7.570 mg CO ₂	2.330 mg H ₂ O
(S 64)	3.224 mg Substanz,	0.290 ccm N ₂ bei 25° und 727 Torr	
C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₅ (419.5)	Ber. C 62.98	H 7.93	N 10.02
	Gef. C 63.17	H 7.97	N 9.86

^{*)} Die Darstellung von α-Isocyan-carbonsäure-estern werden I.Ugi und W.Betz in Bälde in den Chem.Ber. beschreiben.

2. Trifluoracetyl-glycyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVI, b)

Analog H, 1 werden 1.61 g (15 mMol) Benzylamin, 1.08 g (15 mMol) Isobutyraldehyd, 2.12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 2.56 g (15 mMol) Trifluoracetyl-glycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionsdauer beträgt 2 Stdn. . Der harzige Rückstand kristallisiert nach Übersichten mit Petroläther und einigen Tropfen Essigester innerhalb von 2 Tagen völlig durch. Rohausbeute: 7.16 g; Rohschmp. 105-125°. Die Umkristallisation aus Methanol/Wasser (1+1) ergibt 6.15 g (87% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 128-132°.

Analyse:

(S 84)	4.474 mg Substanz,	9.082 mg CO ₂	2.641 mg H ₂ O
(S 84)	2.730 mg Substanz,	0.216 ccm N ₂ bei 24° und 733 Torr	

C ₂₂ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₅ (473.5)	Ber. C 55.81	H 6.39	N 8.87
	Gef. C 55.40	H 6.48	N 8.77

3. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-glycyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, a)

1.61 g (15 mMol) Benzylamin, 1.50 ccm (15 mMol) 10m wässrige Formaldehydlösung und 2.12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester werden in 20 ccm abs. Methanol gelöst und unter Umschütteln und Eiskühlung mit 3.08 g (15 mMol) N-Phthalylglycin in 20 ccm abs. Methanol versetzt. Nach 2tägigem Stehen bei ca. 20° saugt man die ausgefallenen Kristalle ab und engt das Filtrat i.Vak. ein, wobei noch eine geringe Menge des Reaktionsproduktes anfällt. Rohausbeute: 6.45 g; Rohschmp. 160-163°. Durch Umkristallisation aus Essigester erhält man 5.80 g (83% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 163-164°.

Analyse:

(S 74)	3.160 mg Substanz,	7.436 mg CO ₂	1.690 mg H ₂ O
(S 74)	3.528 mg Substanz,	0.297 ccm N ₂ bei 27° und 714 Torr	

C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₆ (465.5)	Ber. C 64.50	H 5.85	N 9.03
	Gef. C 64.22	H 5.98	N 8.99

4. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-alanyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, b)

Analog H, 3 werden 1.61 g (15 mMol) Benzylamin, 1.10 g (25 mMol) Acetaldehyd, 2.12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 3.08 g (15 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 5 Stdn. Rohausbeute: 5.97 g; Rohschmp. 161-165°. Die Umkristallisation aus Äthanol ergibt 5.24 g (73% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 165-166°.

Analyse:

(S 80)	3.427 mg Substanz,	8.139 mg CO ₂	1.940 mg H ₂ O
(S 80)	3.179 mg Substanz,	0.254 ccm N ₂ bei 25° und 733 Torr	
C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₆ (479.5)	Ber. C 65.12	H 6.10	N 8.76
	Gef. C 64.81	H 6.33	N 8.83

5. Phthalyl-glycyl-(β,γ-epoxy-α-benzylamino-butyryl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, c)

Analog H, 3 werden 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 2.86 g (40 mMol) Glycidaldehyd, 4.23 g (30 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 6.15 g (30 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 2 Stdn. . Rohausbeute: 10.63 g; Rohschmp. 143-145°. Durch Umkristallisation aus Äthanol erhält man 10.25 g (67% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 147-148°.

Analyse:

(S 73)	2.666 mg Substanz,	6.254 mg CO ₂	1.390 mg H ₂ O
(S 73)	2.847 mg Substanz,	0.217 ccm N ₂ bei 25° und 708 Torr	
C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₇ (507.5)	Ber. C 63.90	H 5.76	N 8.28
	Gef. C 64.02	H 5.83	N 8.13

6. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, d)

Analog H, 3 werden 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd, 4.23 g (30 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 6.15 g (30 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 5 Stdn. . Rohausbeute: 14.81 g; Rohschmp. 162-165°. Nach Umkristallisieren aus Essigester erhält man 14.10 g (92% d.Th.) farblose Mikrokristalle vom Schmp. 164-166°.

Analyse:

(S 66)	3.573 mg Substanz,	8.682 mg CO ₂	2.140 mg H ₂ O
(S 66)	3.150 mg Substanz,	0.234 ccm N ₂ bei 26° und 728 Torr	
C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₆ (507.6)	Ber. C 66.26	H 6.55	N 6.28
	Gef. C 66.31	H 6.70	N 6.12

7. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-methionyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, e)

Analog H, 3 werden 1.61 g (15 mMol) Benzylamin, 1.58 g (15 mMol) β-Methylmercapto-propionaldehyd, 2.12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 3.08 g (15 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet.

Die Reaktionszeit beträgt 8 Stdn. . Der amorphe Rückstand (8.09 g) wird in Äthanol gelöst, mit Aktivkohle gekocht, filtriert und in der Hitze bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt. Ausbeute: 5.00 g (62% d.Th.) farblose, feine Prismen vom Schmp. 116-117°.

Analyse:

(S 82)	2.933 mg Substanz,	6.698 mg CO ₂	1.560 mg H ₂ O
(S 82)	3.700 mg Substanz,	0.273 ccm N ₂ bei 28° und 727 Torr	
C₂₈H₃₃N₃O₆S (539.6)			
	Ber. C 62.30	H 6.16	N 7.79
	Gef. C 62.32	H 5.95	N 7.98

8. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-leucyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, f)

Analog H, 3 werden 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 3.12 g (30 mMol) Isovaleraldehyd-hydrat, 4.23 g (30 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 6.15 g (30 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionsdauer beträgt 2 Stdn. . Rohausbeute: 13.00 g; Rohschmp. 149-153°. Die Umkristallisation erfolgt aus Essigester, Ausbeute: 12.21 g (78% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 154-156°.

Analyse:

(S 67)	3.139 mg Substanz,	7.604 mg CO ₂	1.890 mg H ₂ O
(S 67)	3.617 mg Substanz,	0.268 ccm N ₂ bei 26° und 730 Torr	
C₂₉H₃₅N₃O₆ (521.6)			
	Ber. C 66.78	H 6.76	N 8.06
	Gef. C 66.11	H 6.74	N 7.98

9. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-β-methyl-α-phenyl-alanyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, g)

Analog H, 3 werden 1.61 g (15 mMol) Benzylamin, 1.86 g (15 mMol) Hydratropaldehyd, 2.12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 3.08 g (15 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 6 Tage. Rohausbeute: 6.43 g; Rohschmp. 164-184°. Die Umkristallisation aus Äthanol ergibt 5.58 g (74% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 167-176°.

Analyse:

(S 77)	3.080 mg Substanz,	7.858 mg CO ₂	1.730 mg H ₂ O
(S 77)	2.477 mg Substanz,	0.170 ccm N ₂ bei 26° und 725 Torr	
C₃₃H₃₅N₃O₆ (569.6)			
	Ber. C 69.58	H 6.18	N 7.38
	Gef. C 69.62	H 6.47	N 7.47

10. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-phenylglycyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, h)

Analog H, 3 werden 1.61 g (15 mMol) Benzylamin, 1.59 g (15 mMol) Benzaldehyd, 2.12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 3.08 g (15 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 15 Stdn. Rohausbeute: 7.79 g; Rohschmp. 185-188°. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 7.37 g (91% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 187-189°.

Analyse:

(S 79)	3.950 mg Substanz,	9.955 mg CO ₂	2.090 mg H ₂ O
(S 79)	2.773 mg Substanz,	0.191 ccm N ₂ bei 25° und 731 Torr	

C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₆ (541.6)	Ber. C 68.75	H 5.77	N 7.76
	Gef. C 68.77	H 5.92	N 7.59

11. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-2-thienyl-glycyl)-glycin-tert.-butylester (XXXVII, i)

Analog H, 3 werden 1.61 g (15 mMol) Benzylamin, 2.80 g (25 mMol) Thiophen-aldehyd-(2), 2.12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 3.08 g (15 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 4 Tage. Rohausbeute: 5.83 g; Rohschmp. 154-158°. Die Umkristallisation aus Essigester ergibt 5.16 g (63% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 172-174°.

Analyse:

(S 76)	2.829 mg Substanz,	6.590 mg CO ₂	1.390 mg H ₂ O
(S 76)	3.404 mg Substanz,	0.235 ccm N ₂ bei 27° und 718 Torr	

C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₆ S (547.6)	Ber. C 63.60	H 5.34	N 7.67
	Gef. C 63.57	H 5.50	N 7.42

12. Phthalyl-glycyl-1-benzylamino-1-cyclohexan-carbonamido-essigsäure-tert.-butylester (XXXVIII)

Analog H, 3 werden 3.21 g (30 mMol) Benzylamin, 2.94 g (30 mMol) Cyclohexanon, 4.23 g (30 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 6.15 g (30 mMol) N-Phthalylglycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 10 Tage. Rohausbeute: 15.50 g; Rohschmp. 179-183°. Die Umkristallisation aus Äthanol ergibt 14.39 g (90% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 184-185°.

Analyse:

(S 78)	3.095 mg Substanz,	7.620 mg CO ₂	1.820 mg H ₂ O
(S 78)	2.710 mg Substanz,	0.196 ccm N ₂ bei 25° und 723 Torr	

C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₆ (533.6)	Ber. C 67.52	H 6.61	N 7.87
	Gef. C 67.19	H 6.58	N 7.88

13. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl- α -methyl-phenylalanyl)-glycin-tert.-butylester
(XXXIX)

Analog einer von A.HANTZSCH und Mitarbeiter ¹⁶ angegebenen Vorschrift werden 26.8 g (0.2 Mol) Methylbenzylketon mit 19.0 g (0.2 Mol) Benzylamin und 50 ccm Benzol 8 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert. Das Methylbenzylketon-benzylimid geht bei 170° und 0.01 Torr als leicht gelb gefärbte Flüssigkeit über. Ausbeute: 21.0 g (50% d.Th.).

Analog H, 3 werden 6.69 g (30 mMol) Methylbenzylketon-benzylimid, 4.23 g (30 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 6.15 g (30 mMol) N-Phthalyl-glycin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 3 Tage. Der amorphe Rückstand wird durch Überschichten mit Petroläther und einigen Tropfen Essigester zur Kristallisation gebracht. Rohausbeute: 17.08 g; Rohschmp. 158-163°. Durch Umkristallisation aus viel Äthanol erhält man 15.52 g (91% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 182-184°.

Analyse:

(S 81)	3.098 mg Substanz,	7.875 mg CO ₂	1.740 mg H ₂ O
(S 81)	2.545 mg Substanz,	0.173 ccm N ₂ bei 26° und 732 Torr	

C ₃₃ H ₃₆ N ₃ O ₆ (570.7)	Ber. C 69.46	H 6.36	N 7.36
	Gef. C 69.37	H 6.28	N 7.47

14. Phthalyl-alanyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester (XL)

Analog H, 3 werden 1.61 g (15 mMol) Benzylamin, 1.08 g (15 mMol) Isobutyraldehyd, 2.12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 3.30 g (15 mMol) N-Phthalylalanin umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 10 Stdn. . Der amorphe Rückstand wird mit Petroläther/Essigester (7+1) überschichtet, wobei Kristallisation erfolgt. Rohausbeute: 7.80 g; Rohschmp. 168-184°. Die Umkristallisation aus Äthanol ergibt 5.85 g (76% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 186-188°.

Analyse:

(S 75)	2.795 mg Substanz,	6.867 mg CO ₂	1.700 mg H ₂ O
(S 75)	3.360 mg Substanz,	0.255 ccm N ₂ bei 27° und 718 Torr	

C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₆ (521.6)	Ber. C 66.78	H 6.76	N 8.06
	Gef. C 67.05	H 6.80	N 8.16

I. Urethane

N-Methoxycarbonyl-butylamino-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XLI)

Man löst 2.19 g (30 mmol) n-Butylamin in 50 ccm abs. Methanol und versetzt die Lösung bis zur Sättigung mit festem Kohlendioxid. Hierauf gibt man 2.16 g (30 mmol) Isobutyraldehyd und 3.27 g (30 mmol) Cyclohexyl-isocyanid zu und zieht nach 20stdg. Stehen das Lösungsmittel i.Vak. ab. Das zurückbleibende, gelbliche Öl kristallisiert nach einigen Stunden durch. Rohausbeute: 9.21 g; Rohschmp. 58-66°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Petroläther erhält man 6.85 g (73% d.Th.) eines farblosen mikrokristallinen Pulvers vom Schmp. 66-68°.

Analyse:

(S 20)	3.188 mg Substanz,	7.660 mg CO ₂	2.930 mg H ₂ O
(S 20)	3.601 mg Substanz,	0.302 ccm N ₂ bei 24° und 716 Torr	

C ₁₇ H ₃₂ N ₂ O ₃ (312.5)	Ber. C 65.35	H 10.32	N 8.97
	Gef. C 65.57	H 10.28	N 9.08

K. Diacyl-imide

N-Benzoyl-N-(α-piperidino-isovaleroyl)-cyclohexylamin (XXI, a)

13.92 g (0.1 Mol) 1-Piperidino-2-methyl-propen-(1) und 10.91 g (0.1 Mol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 10 ccm trockenem Benzol gelöst. Unter Umschütteln und Eiskühlung gibt man innerhalb 5 Min. eine Lösung von 12.21 g (0.1 Mol) Benzoesäure in 140 ccm trockenem Benzol zu und zieht nach 30 Min. Stehen bei ca. 20° das Lösungsmittel i.Vak. bei 15 Torr ab, wobei 35.93 g eines zähen, gelben Öls zurückbleiben. Das Rohprodukt wird in Petroläther gelöst, mit Aktivkohle gekocht und durch Tieftemperaturumkristallisation aus Petroläther weiter gereinigt. Ausbeute: 30.21 g (82% d.Th.) eines farblosen, mikrokristallinen Pulvers vom Schmp. 89-90°.

Analyse:

(S 38)	3.159 mg Substanz	8.645 mg CO ₂	2.710 mg H ₂ O
(S 38)	2.918 mg Substanz	0.212 ccm N ₂ bei 24° und 706 Torr	

C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₂ (370.5)	Ber. C 74.56	H 9.25	N 7.56
	Gef. C 74.68	H 9.60	N 7.75

3.70 g (10 mmol) N-Benzoyl-N-(α-piperidino-isovaleroyl)-cyclohexylamin werden in 5.35 g (50 mmol) Benzylamin gelöst und bei ca. 20° stehen gelassen. Nach 30 Min. ist das Reaktionsgemisch sulzig erstarrt. Man zieht das überschüssige Benzylamin i.Vak. bei 12 Torr ab, löst den farblosen, festen Rückstand in 30 ccm

Benzol und schüttelt die benzolische Lösung zweimal mit je 15 ccm 2n Salzsäure aus.

Die benzolische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und bei 15 Torr eingengt. Man erhält 2,03 g (96% d.Th.) eines farblosen Produkts vom Schmp. 103-105°. Nach Umkristallisation aus Ligroin beträgt der Schmp. 105-106°.

Der Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe Benzoesäure-benzylamid zeigt keine Depression. Die IR-Spektren sind identisch. Die wässrige, salzsaure Phase wird mit 10 ccm 40proz. Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 15 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Lösungen trocknet man über wasserfreiem Kaliumcarbonat und zieht das Lösungsmittel ab. Man erhält 3,02 g einer farblosen Kristallmasse vom Schmp. 125-145°. Die Umkristallisation aus Petroläther ergibt 2,54 g (98% d.Th.) farbloser Prismen vom Schmp. 170-172°.

Der Mischschmelzpunkt mit α -Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XXII, b) zeigt keine Depression. Die IR-Spektren sind identisch.

2,55 g (30 mMol) Piperidin, 3,66 g (30 mMol) Benzoesäure und 2,16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd werden in 20 ccm Methanol gelöst und unter Umschütteln und Eis-kühlung mit 2,73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach 12stdg. Stehen bei Raumtemperatur destilliert man das überschüssige Methanol bei Normaldruck ab. Aus dem Rückstand erhält man durch Destillation i.Vak. bei 2 Torr 2,86 g (70% d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 45-47°/2 Torr. n_D^{20} 1,5088.

Das IR-Spektrum ist identisch mit dem des Benzoesäure-methylesters, dessen Brechungsindex den Wert n_D^{20} 1,5115 hat.

Der Destillationsrückstand wird in Benzol gelöst und dreimal mit je 15 ccm 2n Salzsäure ausgeschüttelt. Während die benzolische Phase mit den Neutralstoffen verworfen wird, macht man die vereinigten Salzsäuren Auszüge alkalisch und schüttelt sie dreimal mit je 15 ccm Methylenchlorid aus. Die vereinigten Methylenchlorid-Lösungen werden über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und eingengt. Ausbeute: 4,52 g (68% d.Th.); Rohschmp. 159-165°. Die Umkristallisation aus Petroläther ergibt 4,21 g farblose Prismen vom Schmp. 170-172°.

Der Mischschmelzpunkt mit α -Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XXII, b) zeigt keine Depression. Die IR-Spektren sind identisch.

L. β -Lactame

1. α -(2-Azetanonyl)-(1))-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XLIII, a)

2,67 g (30 mMol) feingepulvertes β -Alanin, 2,16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd, 2,73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 50 ccm abs. Methanol werden zusammengegeben und bei Raumtemperatur 3 Stdn. gerührt. Hierauf filtriert man vom überschüssigen β -Alanin ab und engt das Filtrat i.Vak. bei 15 Torr ein, wobei ein wachsartiger Rückstand verbleibt. Das Rohprodukt wird mit 70 ccm Petroläther aufgekocht und der unlösliche Anteil abfiltriert. Aus der eingeeengten Petrolätherlösung scheiden sich 5,28 g farblose Prismen vom Schmp. 90-95° ab. Durch Umkristallisation aus Petroläther erhält man 5,04 g (80% d.Th.) reines Produkt vom Schmp. 99-101°.

Analyse:

(S 18)	3.630 mg Substanz,	8.880 mg CO ₂	3.110 mg H ₂ O
(S 18)	4.457 mg Substanz,	0.452 ccm N ₂ bei 25° und 715 Torr	

C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂ (252.4)	Ber. C 66.64	H 9.58	N 11.10
	Gef. C 66.76	H 9.59	N 10.93

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast ¹⁷;

Einwaage: 11.2 mg Substanz XLIII, a und 112.1 mg Campher

Schmp. Campher: 169.0° Schmp. Gemisch: 153.0°
 Δ Schmp. 16.0°

$$M = \frac{40 \cdot 11.2 \cdot 1000}{112.1 \cdot 16.0} = 249.3 \quad (\text{ber. } 252.4)$$

2. 1-(2-Azetanonyl)-(1))-cyclohexan-1-carbonsäure-cyclohexylamid (XLIII, b)

2,67 g (30 mMol) feingepulvertes β -Alanin und 9,82 g (100 mMol) Cyclohexanon werden in 30 ccm abs. Methanol gelöst und mit 3,27 g (30 mMol) Cyclohexylisocyanid versetzt. Nach 10stdg. Rühren bei Raumtemperatur engt man das Reaktionsgemisch i.Vak. ein. Die letzten Reste Cyclohexanon zieht man bei 3 Torr auf dem Wasserbad ab, wobei 8,49 g eines gelblichen kristallinen Rückstandes verbleiben. Schmp. 94-100°. Die Umkristallisation aus Essigester/Petroläther (1+1) ergibt 7,09 g (85% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 101-103°.

Analyse:

(S 68)	2.818 mg Substanz,	7.158 mg CO ₂	2.440 mg H ₂ O
(S 68)	3.110 mg Substanz,	0.288 ccm N ₂ bei 26° und 724 Torr	

C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ (278.4)	Ber. C 69.03	H 9.41	N 10.06
	Gef. C 69.32	H 9.69	N 10.07

3. α -(4-Phenyl-2-azetanonyl-(1))-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XLIII, c)

4.95 g (30 mMol) feingepulverte β -Phenyl- β -amino-propionsäure ¹⁸, 2.16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd, 3.27 g (30 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und 50 ccm abs. Methanol werden analog L, 2 umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 7 Std. . Der harzige Rückstand kristallisiert nach Übersichten mit Petroläther innerhalb von 4 Tagen. Rohausbeute: 8.73 g; Rohschmp. 90-110°. Durch Umkristallisation aus Petroläther/Essigester (10+1) erhält man 8.25 g (84% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 95-105°. Durch weiteres Umkristallisieren ist der Schmp. nicht zu verbessern.

Analyse:

(S 71)	3.184 mg Substanz,	8.547 mg CO ₂	2.480 mg H ₂ O
(S 71)	2.888 mg Substanz,	0.227 ccm N ₂ bei 23° und 713 Torr	

C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ (328.5)	Ber. C 73.14	H 8.59	N 8.53
	Gef. C 73.25	H 8.71	N 8.70

4. 1-(4-Phenyl-2-azetanonyl-(1))-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylamid (XLIII, d)

4.95 g (30 mMol) feingepulverte β -Phenyl- β -amino-propionsäure, 9.82 g (100 mMol) Cyclohexanon, 2.49 g (30 mMol) tert.-Butyl-isocyanid und 50 ccm abs. Methanol werden analog L, 2 umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt 72 Std. . Der gelbliche, harzige Rückstand kristallisiert nach Anreiben mit Petroläther durch. Rohausbeute: 9.42 g vom Schmp. 84-89°. Die Reinigung erfolgt durch Kochen mit Aktivkohle und Umkristallisieren aus Petroläther. Ausbeute: 8.78 g (89% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 92-94°.

Analyse:

(S 72)	3.020 mg Substanz,	8.063 mg CO ₂	2.360 mg H ₂ O
(S 72)	3.287 mg Substanz,	0.255 ccm N ₂ bei 25° und 718 Torr	

C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ (328.5)	Ber. C 73.14	H 8.59	N 8.53
	Gef. C 72.86	H 8.74	N 8.39

IR-Absorptions-Banden der dargestellten Verbindungen

Bez.	NH	Charakteristische Banden (cm ⁻¹)			Sonstige charakteristische Banden	Keine intensiven Banden bei
		C=O Ester	C=O (Amid I) Lactam	-CONH (Amid II)		
XXII, b	3300		1632	1545	1245; 1220; 1163; 1100	
XXII, a	3245		1637	1550	1127; 1113; 968; 857	
XXII, f	3350		1678; 1643	1531	983; 947; 903; 892	
XXII, e	3310		1673; 1633	1526	1152; 1111; 1080; 881	
XXIV, a					3128; 2900; 2720; 1563 1076; 720;	3500-3200 1700-1600
XXIV, b					3120; 2860; 2210; 1563 1182; 941; 845; 816	3500-3200 1700-1600
XXV	3320				1750; 904; 897; 857 823; 788;	1800-1600
XXVI, d	3265				2940; 1615; 1520; 1490 1475; 1125; 1104; 1092 828; 796; 775; 738	1850-1640
XXVI, f	3440				1205; 1183; 1151; 1106 1050; 902; 818;	1700-1550
XXVI, g					1172; 1148; 1101; 960 864; 745; 708;	3500-3000 1700-1500
XXVI, m	3300				1170; 1135; 1102; 907 895; 830; 768; 755	1700-1500
XXVI, a					1190; 1173; 1148; 1097 1033; 1008;	3500-3000 1700-1500
XXVII, a					1165; 1153; 1124; 1112 802; 780; 750; 690	3500-3000 1700-1550
XXVII, b					1162; 1105; 1096; 1085 892; 857; 825; 800	3500-3000 1700-1500
XXVII, c					2540; 2460; 1095; 1080 756; 745; 700	1700-1500
XXVIII					1160; 1145; 1115; 1100 1085; 1015;	1800-1500
XXX, a	3240				1195; 1165; 1110; 1085 1060; 1035; 1020; 775	1700-1525
XXXI	3240		1695		1615; 1555; 895; 785 723	
XXXII	3200				1600; 1530; 1295; 1285 1255; 1205; 1080; 1070	
XXXIII					2050; 1670; 1575; 1540 943; 690;	4000-3100
XXXIV, a	3300		1665; 1645	1570 1545	1093; 715	
XXXIV, b	3270		1630;	1545	1150; 1085; 743; 705	
XXXIV, c	3250		1695; 1650	1550	1255; 897; 767;	
XXXIV, d	3320		1720; 1690 1650	1555	1115; 953; 710;	
XXXIV, e	3360		1680; 1657 1330	1550	1030	

Bez.	NH	C=O (Ester)	Charakteristische Banden (cm ⁻¹)		Sonstige charakteri- stische Banden	Keine inten- siven Banden bei
			C=O (Amid I) Lactam	-CONH (Amid II)		
XXXIV, i	3290		1670; 1640	1575 1550	745; 703;	
XXXIV, j	3360 3140		1690; 1665 1630	1575 1555	755; 748; 728; 698	
XXXIV, k	3340		1677; 1628	1535	1197; 785	
XXXIV, l	3300		1665; 1635	1560	1100; 750; 718; 700	
XXXIV, m	3240		1675;	1540	1595; 890; 735; 690	
XXXIV, n	3450		1680; 1660	1535 1510	803; 792; 783; 775	
XXXIV, o	3400		1600; 1672	1505	1200; 1145; 1105; 760	
XXXIV, q	3330		1655; 1635	1515	892; 683;	
XXXIV, p	3345		1665; 1640	1520 1505	1130; 860;	
XXXIV, r	3340 3280		1680; 1665 1630;	1560 1520	1212; 1175;	
XXVI, a	3300 3220	1750	1680; 1665 1625;	1555	855; 728; 695;	
XXXVI, b	3400 3340	1735	1695; 1655	1585 1530	843; 733; 695;	
XXXVII, a	3240	1760	1730; 1710 1675; 1625	1545 1530	960; 755; 740; 715	
XXXVII, b	3320	1770	1740; 1710 1680; 1630	1550	957; 852; 738; 715	
XXXVII, c	3330	1765	1715; 1655	1525	955; 735; 715; 695	
XXXVII, d	3420	1775	1735; 1720 1680; 1655	1540	1110; 955; 840; 710	
XXXVII, e	3295	1775	1720; 1675	1540	955; 850; 728; 715	
XXXVII, f	3290	1775	1745; 1720 1665; 1640	1550	1115; 955; 860; 725	
XXXVII, g	3320	1775	1740; 1715 1675; 1640	1540	955; 768; 727; 705	
XXXVII, h	3240	1770	1720; 1630	1545	962; 730; 713; 700	
XXXVIII	3420	1773	1755; 1720 1655;	1585	1220; 1155; 955; 715	
XXXIX	3480	1775	1720; 1665	1515	1205; 1155; 950; 725	
XL	3440	1775	1750; 1717 1685; 1655	1550	1160; 1080; 880; 720	
XLI	3300	1775	1685; 1640	1565	1020; 985; 778;	
XXI, a			1695; 1675		820; 810; 793; 768 734; 712; 695;	4000-3100
XLIII, a	3290		1740; 1640	1555	3080; 1025; 892; 752;	
XLIII, b	3340	1740	1635;	1530	3040; 885; 815; 745	
XLIII, c	3290		1740; 1665 1640;	1550	3030; 893; 768; 705	
XLIII, d	3330	1720	1665;	1535	3040; 765; 753; 705	

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) I.UGI und R.MEYR, Chem.Ber. im Druck
- 2) M.PASSERINI, Gazz.chim.ital. 61, 964 (1931) und vorangehende Mitteilungen.
- 3) Sammelref.: A.HELLMANN und G.OPITZ, " α -Amino-alkylierung", Verlag Chemie, Weinheim 1960
- 4) O.MUMM, H.HESSE und H.VOLQUARTZ, Ber.dtsch.chem.Ges. 48, 379(1915); C.L.STEVENS und M.E.MUNK, J.Amer.chem.Soc. 80, 4065 (1958); F.CRAMEr und K.BAER, Chem.Ber. 93, 1231 (1960); R.B.WOODWARD und R.A.OLAFSON, J.Amer.chem.Soc. 83, 1007 (1961)
- 5) Sammelref.: J.C.SHEEHAN und E.J.COREY, Organic Reaktionen Bd. IX, S. 388 Wiley u. Sons Inc., New York 1957
- 6) A.MARCKWALD und A.Mc.KENZIE Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 485 (1901); D.J.CRAM und K.R.KOPECKI J.Amer.chem.Soc. 81, 2748 (1959); V.PRELOG und H.SCHERRER Helv.chim.Acta 42, 2227 (1959) und vorangehende Mitteilungen
- 7) E.L.SKAU, Weissberger Physical Methods Part I S. 49, Interscience Publishers Inc. New York 1949
- 8) N.M.LÖFGREN, Ark.Kem.Mineralog.Geol., Ser. A 22, 18 (1946)
- 9) E.KNOEVENAGEL, Chem.Ber. 31, 2585 (1898)
- 10) C.MANNICH und A.DAVIDSON, Chem.Ber. 69, 2106 (1936)
- 11) K.N.CAMPBELL, A.H.SOMMERS und B.K.CAMPBELL, J.Amer.chem.Soc. 66, 82 (1944)
- 12) D.G.NORTON, V.E.HAUREY, F.C.DAVIS, L.J.MITCHELL und S.A.BALLARD, J.org.Chemistry 19, 1045 (1954)
- 13) S.HÜNIG, E.BENZING und E.LÜCKE, Chem.Ber. 90, 2833 (1957)
- 14) C.A. 46, 8146^f (1952)
- 15) D.A.JOHNSON, J.Amer.chem.Soc. 75, 3636 (1953)
- 16) A.HANTZSCH und E.v.HORNBOSTEL Ber.dtsch.chem.Ges. 30, 3003 (1897)
- 17) K.RAST, Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 1051, 3727 (1922)
- 18) T.B.JOHNSON und J.E.LIVAK, J.Amer.chem.Soc. 58, 299 (1936)

Lebenslauf

Am 18. Februar 1931 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Cornelius Steinbrückner und seiner Ehefrau Therese, geb. Pfalzgraf in München geboren.

Vom September 1937 bis Juli 1942 besuchte ich die Volksschule in München und trat im Herbst 1942 an die Luitpold-Oberrealschule über. 1951 legte ich die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1951/52 begann ich an der Universität München das Studium der Chemie. Hier legte ich im Mai 1956 die Vordiplomprüfung und im Juli 1958 die Diplomhauptprüfung für Chemiker ab. Auf Anregung von Herrn Priv.-Doz. Dr. I. Ugi begann ich anschliessend mit der vorliegenden Arbeit.

